

**DER EINFLUSS UNTERSCHIEDLICHER METHODEN ZUR
TEMPORÄREN UND PERMANENTEN AUSSCHALTUNG
DER EXOKRINEN PANKREASFUNKTION
AUF ORGANARCHITEKTUR UND GLUCOSETOLERANZ
BEI TEILPANKREATEKTOMIERTEN HUNDEN**

Verena Daas

Disbui. München

1987



Aus dem Institut für Experimentelle Chirurgie der
Technischen Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. G. Blümel

Angefertigt unter Leitung von
Priv. Doz. Dr. med. vet. Dr. med. habil. W. Erhardt

Vorgelegt über den Lehrstuhl für Allgemeine Pathologie
und Neuropathologie der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München
Vorstand: Prof. Dr. med. vet. E. Dahme

**DER EINFLUSS UNTERSCHIEDLICHER METHODEN ZUR
TEMPORÄREN UND PERMANENTEN AUSSCHALTUNG
DER EXOKRINEN PANKREASFUNKTION
AUF ORGANARCHITEKTUR UND GLUCOSETOLERANZ
BEI TEILPANKREATEKTOMIERTEN HUNDEN**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Verena Daas
aus Bonn-Oberkassel

München 1987

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

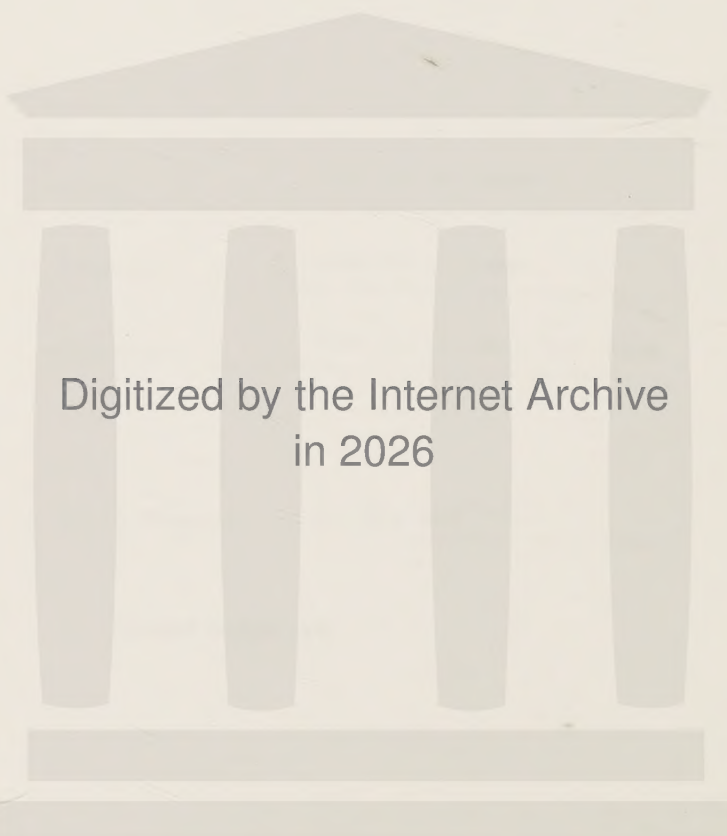
Dekan: Prof. Dr. H. Zucker

Referent: Prof. Dr. E. Dahme

Korreferent: Prof. Dr. Dr.habil. H.E. König

Tag der Promotion: 24. Juli 1987

Für meine Eltern



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554605_0028

Inhaltsverzeichnis

Seite

1.	<u>Einleitung</u>	1
2.	<u>Schrifttum</u>	4
2.1.	<u>Anatomie des Pankreas</u>	4
2.2.	<u>Histologie des Pankreas</u>	5
2.3.	<u>Physiologie und Pathophysiologie des Pankreas</u>	6
2.3.1.	Physiologie des exokrinen Pankreas	6
2.3.2.	Pathophysiologie des exokrinen Pankreas	7
2.3.3.	Physiologie des endokrinen Pankreas	7
2.3.4.	Pathophysiologie des endokrinen Pankreas	9
2.4.	<u>Übersicht über verschiedene Methoden der exokrinen Sekretausschüttung</u>	11
2.5.	<u>Ductusligatur</u>	13
2.6.	<u>Ethibloc®</u>	16
2.7.	<u>Fibrinkleber</u>	19
3.	<u>Eigene Untersuchungen</u>	22
3.1.	<u>Projekt Pankreastransplantation</u>	22
3.2.	<u>Zielsetzung der eigenen Untersuchungen</u>	23
3.3.	<u>Material und Methoden</u>	24
3.3.1.	Versuchstiere	24
3.3.2.	Haltungsbedingungen	24
3.3.3.	Untersuchte Blutparameter	25
3.3.4.	Versuchsplan	26
3.3.5.	Versuchsdurchführung	29
3.3.5.1.	Vorbereitung der Okklusionsmaterialien	29
3.3.5.1.1.	Ethibloc®	29

3.3.5.1.2.	Fibrinkleber	29
3.3.5.1.2.1.	Mischung I	29
3.3.5.1.2.2.	Mischung II	30
3.3.5.1.2.3.	Mischung III	31
3.3.5.2.	Gruppeneinteilung	33
3.3.5.3.	Anästhesie	34
3.3.5.4.	Allgemeine Operationstechnik	34
3.3.5.5.	Spezielle Operationstechnik	35
3.3.5.5.1	Gruppe I, PPxR-Lig	35
3.3.5.5.2.	Gruppe II, PPxL-E	35
3.3.5.5.3.	Gruppe III, PPxR-F	36
3.3.5.5.4.	Gruppe IV, PPxL-F	36
3.3.5.6.	Postoperative Therapie	39
3.3.5.7.	Probennahme	39
3.3.5.7.1.	Glucose	39
3.3.5.7.2.	Insulin	39
3.3.5.7.3.	Glucagon	40
3.3.5.7.4.	Übrige Blutparameter	40
3.3.5.8.	Bestimmungsmethoden	41
3.3.5.8.1.	Glucose	41
3.3.5.8.2.	Radioimmunoassay	41
3.3.5.8.2.1.	Insulin	42
3.3.5.8.2.2.	Glucagon	43
3.3.5.8.3.	Übrige Blutparameter	43
3.3.5.9.	Belastungstests	43
3.3.5.9.1.	Argininbelastungstest	43
3.3.5.9.2.	Intravenöse Glucosetoleranztests	44
3.3.5.9.3.	Oraler Glucosetoleranztest	44
3.3.5.10.	Sektion und histologische Probennahme	44
3.3.6.	Statistische Berechnungen	45

4.	<u>Ergebnisse</u>	46
4.1.	<u>Klinischer Verlauf</u>	46
4.1.1.	Gruppe I, PPxR-Lig.	46
4.1.2.	Gruppe II, PPxL-E	46
4.1.3.	Gruppe III, PPxR-F	46
4.1.4.	Gruppe IV, PPxL-F	47
4.1.5.	Übersicht über den klinischen Verlauf	48
4.2.	<u>Pankreasenzyme</u>	49
4.2.1.	Amylase	49
4.2.2.	Tiere außerhalb der statistischen Bewertung	50
4.2.3.	Lipase	53
4.2.4.	Tiere außerhalb der statistischen Bewertung	54
4.3	<u>Glucosespiegel</u>	57
4.3.1.	Tiere außerhalb der statistischen Bewertung	57
4.4.	<u>Insulin- und Glucagonspiegel am Operationstag</u>	60
4.5.	<u>Belastungstests</u>	60
4.5.1.	Argininbelastungstest	60
4.5.1.1.	Glucose	60
4.5.1.2.	Insulin	60
4.5.1.3.	Glucagon	61
4.5.1.4.	Tiere außerhalb der statistischen Bewertung	62
4.5.2.	Glucosetoleranztests	66
4.5.2.1.	Einzelvergleich	66
4.5.2.1.1	Gruppe I, PPxR-Lig.	66
4.5.2.1.1.1.	Glucose	66
4.5.2.1.1.2.	Insulin	66
4.5.2.1.2.	Gruppe II, PPxL-E	69
4.5.2.1.2.1.	Glucose	69
4.5.2.1.2.2.	Insulin	69
4.5.2.1.3.	Gruppe III, PPxR-F	72
4.5.2.1.3.1.	Glucose	72
4.5.2.1.3.2.	Insulin	72

4.5.2.1.4.	Gruppe IV, PPxL-F	75
4.5.2.1.4.1.	Glucose	75
4.5.2.1.4.2.	Insulin	75
4.5.2.2.	Gruppenvergleich	79
4.5.2.2.1.	Intravenöse Glucosetoleranztests	79
4.5.2.2.1.1.	Glucose	79
4.5.2.2.1.2.	Insulin	85
4.5.2.2.2.	Oraler Glucosetoleranztest	90
4.5.2.2.2.1.	Glucose	90
4.5.2.2.2.2.	Insulin	91
4.5.2.2.3.	Tiere außerhalb der statistischen Bewertung	94
4.6.	<u>Sektionsbefunde</u>	96
4.6.1.	Gruppe I, PPxR-Lig.	96
4.6.2.	Gruppe II, PPxL-E	96
4.6.3.	Gruppe III, PPxR-F	96
4.6.4.	Gruppe IV, PPxL-F	96
4.7.	<u>Histologie</u>	98
4.7.1.	Gruppe I, PPxR-Lig	98
4.7.2.	Gruppe II, PPxL-E	98
4.7.3.	Gruppe III, PPxR-F	99
4.7.4.	Gruppe IV, PPxL-F	100
5.	<u>Diskussion</u>	105
6.	<u>Zusammenfassung</u>	112
7.	<u>Literaturverzeichnis</u>	114
8.	<u>Abkürzungstabelle</u>	126

1. Einleitung

In der Bundesrepublik Deutschland sind zur Zeit 2-3 % der Bevölkerung an manifestem Diabetes erkrankt (74). Pro Jahr werden in den USA pro 1 Million Einwohner 50 neue Fälle von juvenilem Diabetes mellitus (absoluter Insulinmangel, Typ I) entdeckt (35).

Die Lebenserwartung dieser Patienten ist seit Entdeckung des Insulins ständig gestiegen; vor der Insulinära betrug sie noch 5-6 Jahre nach Manifestation der Krankheit (beim Typ I Diabetes sogar nur 1.2 - 2.9 Jahre), heute ist sie bei diabetischen Kindern auf 30 Jahre nach Diagnosestellung gestiegen.

Die Todesursachen haben sich schwerpunktmäßig verschoben: Um die Jahrhundertwende starben 63.8 % der Diabetiker im Coma diabeticum, heute sind es noch 1.1 %.

Dagegen bilden die Spätfolgen der Hyperglycämie, die Mikro- und Makroangiopathien, heute bei 76.6 % der Diabetiker die Haupttodesursache. An erster Stelle stehen dabei coronare Angiopathien, gefolgt von vasculären Hirnerkrankungen, Nephropathien und Gangrän (74).

Für die Mikroangiopathien mit ihren Folgen sind unkontrollierte Schwankungen mit überhöhtem mittleren Blutzuckerspiegel, beziehungsweise fehlende Korrelation von Glucoseanstieg und Insulinsekretion verantwortlich (65). Diese Schwankungen lassen sich aber bei konventioneller Insulintherapie nicht vermeiden.

Die Entwicklung einer "künstlichen Beta-Zelle" mit implantierbarem Glucosesensor und Pumpen zur Infusion von Insulin ist bis heute wegen technischer Schwierigkeiten wenig erfolgreich, und deren Einsatz ist auf spezielle Indikationen beschränkt.

Eine Möglichkeit, den autoregulativen Mechanismus der Erhaltung der Normoglycämie wieder in Gang zu bringen, ist die Pankreastretransplantation und die Inselzelltransplantation.

Versuche, mit der Implantation von adulten, neonatalen oder fetalen, durch Collagenase-Verdauung aus dem Zellverband isolierter Inseln, langfristig Normoglycämie beim Patienten zu erreichen, sind bisher gescheitert (17).

Seit den ersten Transplantationen vaskularisierter Pankreata beim Menschen im Jahr 1966 haben sich sowohl die

1-Jahres Überlebensraten der Patienten (von 40 % auf 78 %) als auch die Funktionsraten des transplantierten Organs (von 3 % auf 44 %, Stand: 15.11.1985) deutlich verbessert (82). Mit der positiven Entwicklung der Pankreastransplantation eng verbunden sind der Einsatz der Cyclosporine als Immunsuppressiva sowie Fortschritte in der Gefäßchirurgie.

Trotzdem sind vasculäre Thrombosen und Abstoßung des Transplantats häufig auftretende Komplikationen. Die Ergebnisse der Pankreastransplantation sind daher noch nicht mit denen bei Nieren-, Leber- oder Herztransplantationen vergleichbar.

Da sich fast alle Patienten, bei denen nach durchschnittlich 20-jährigem diabetischen Zustandsbild eine Pankreastransplantation vorgenommen wird, im Endstadium der Nephropathie befinden, wird heute zunehmend Niere und Pankreas simultan oder unmittelbar nacheinander transplantiert (35).

Das verpflanzte funktionstüchtige Pankreas schützt dabei gleichzeitig die Niere vor erneuten diabetischen Schäden, die nach alleiniger Nierentransplantation rasch eintreten würden.

Anfängliche Transplantationen von Pankreassegmenten plus Duodenum und damit physiologischer Drainagemöglichkeit des Pankreassaftes wurden wegen der hohen immunologischen Aktivität, septischen Komplikationen, und der Neigung des Darms zu Nekrosen und Ulcerationen wieder aufgegeben (29). Die heterotope Platzierung des Transplantats mit vasculärem Anschluß an die Iliacalgefäße wird seither vorgezogen (81).

Eine besondere Schwierigkeit stellt die Behandlung des exokrinen Drüsenanteils des Pankreas dar. Die Ausschaltung der exokrinen Sekretion mit ihren negativen Auswirkungen auf die endokrine Funktion steht dabei den operationstechnisch schwierigeren und postoperativ komplikationsreicheren Verfahren zur Erhaltung der exokrinen Funktion gegenüber. Die Vielzahl der dabei angewandten Methoden ist Ausdruck der teilweise unbefriedigenden Ergebnisse, die mit den einzelnen Techniken erreicht werden.

Einfache Sekretausschaltung, etwa durch Ligatur der Ausführungsgänge oder Injektion von polymerisierenden Substanzen ins Gangsystem führt über eine nachhaltige Zerstörung der exokrinen Organarchitektur auch zu negativen Beeinflussungen der endokrinen Funktion (23,50).

Erhaltung des exokrinen Anteils erfordert eine ständige Sekretableitung, die in Magen, Darm, Blase, Ureter oder Nierenbecken oder auch intraperitoneal erfolgen könnte.

Kritisch ist dabei die Einheilung des Pankreasganges in das betreffende Organ.

Die an sich physiologische Ableitung in den Darm, die über eine Roux-Y-Schleife vorgenommen wird, ist mit einer hohen lokalen Komplikationsrate behaftet.

Die verzögerte Einheilung des Ganges unter Immunsuppression resultiert in Anastomosenlecks. Infektionen vom Darminhalt ausgehend, und Autodigestion durch Enterokinase-aktivierten Pankreassaft (81).

Neben den Auswirkungen der bekannten Ductusversorgungen Ligatur und Okklusion mit Ethibloc® auf exokrine und endokrine Funktion des Organs soll daher in dieser Arbeit an teilpankreatektomierten Hunden geprüft werden, ob Fibrinkleber als biologisches, "körpereigenes" Material zu einem temporären Gangverschluß geeignet ist; das heißt, ob durch die Okklusion die kritische Einheilungsphase des Ganges durch einen reversiblen Sekretionsstop im exokrinen Pankreasanteil überbrückt werden könnte.



2. Schrifttum

2.1. Anatomie des Pankreas

Das Pankreas des Hundes teilt sich in Corpus, Lobus dexter und Lobus sinister. Das Corpus fügt sich in den Bogen der Pars cranialis duodeni ein. Es entläßt nach rechts den langen Lobus dexter, der, ins Mesoduodenum eingebettet, die Pars descendens duodeni begleitet, und nach links den etwas gedrungeneren Lobus sinister, der zwischen den Serosalamellen des großen Netzes dem Pylorusteil des Magens anliegt (61).

Beim Hund sind meist zwei Ausführungsgänge vorhanden, die beide aus dem Lobus dexter ins Duodenum münden: der Ductus pancreaticus (wirsungi) und der wesentlich stärker ausgeprägte Ductus pancreaticus accessorius (santorini). Nach Nielsen und Bishop (62) sind bei 8 % der Hunde drei Gänge ausgebildet, weitere 8 % weisen nur einen Ausführungsgang auf.

Im Gegensatz zum Menschen münden beide Gänge getrennt vom Ductus choledochus ins Duodenum.

Ein weiterer Unterschied ist die beim Menschen retroperitoneale Lage des Pankreas.

Trotz ähnlicher anatomischer Gegebenheiten wird in der Humanmedizin eine andere Terminologie gewählt: der Lobus sinister wird in Cauda und Corpus eingeteilt, das Corpus als Caput bezeichnet und der Lobus dexter als Processus uncinatus.

Das Pankreas wird vom Plexus pancreaticus sympathisch und dem Truncus vagalis ventralis parasympathisch innerviert.

Die Blutversorgung des Corpus und Lobus dexter erfolgt aus der A. gastroduodenalis, die die A. pancreaticoduodenalis cranialis entsendet. Das nicht unmittelbar dem Duodenum anliegende freie Ende des Lobus dexter (auch als Proc. uncinatus bezeichnet, im Unterschied zum Menschen) wird von der A. pancreaticoduodenalis caudalis erreicht, die aus der A. mesenterica cranialis entspringt.

Der Lobus sinister wird von einem, seltener mehreren Rr. pancreatici der A. lienalis versorgt.

Der venöse Abfluß erfolgt über die entsprechenden Venen in die V. portae, die über den Dorsalrand des Corpus zur Leber zieht.

2.2. Histologie des Pankreas

Bei dem exokrinen Anteil des Pankreas handelt es sich um eine zusammengesetzte tubulo-alveoläre Drüse. Die Drüsenzellen weisen eine basale ergastoplasmareiche basophile und eine apikale azidophile Zone mit großen Zymogengranula auf. Diese enthalten Vorstufen des Bauchspeichelsekrets, das dann unmittelbar in interlobuläre Gänge abgeleitet wird (33). Die Zellen eines Acinus gruppieren sich jeweils um eine zentroacinäre Zelle.

Der inkretorische Anteil des Pankreas wird durch die Langerhans'schen Inseln dargestellt. Diese bestehen aus Epithelkomplexen mit Zellen unterschiedlicher Anfärbbarkeit, zwischen denen weite fenestrierte Kapillaren verlaufen, die ein glomerulum-ähnliches Netzwerk um die inneren B-Zellmassen legen (14).

In der Peripherie der Insel liegen die mit azidophilen Granula gefüllten Glucagon bildenden A-Zellen (25 % der Inselzellen) (87).

Die blassen, schlecht färbbaren B-Zellen, die die Masse der Inselzellen ausmachen (60-70 %), produzieren das Insulin (33,87).

Ein dritter Zelltyp ist die somatostatin-synthetisierende D-Zelle (10 %). und vereinzelt treten als viertes die F-Zellen auf, die pankreatisches Polypeptid bilden (87).

Elektronenoptisch zeigen die A-Zellen zahlreiche Sekretgranula mit einem elektronendichten Kern und einem weniger dichten Mantel.

In den B-Zellen liegt das Insulin in rechteckiger oder polygonaler kristalliner Struktur innerhalb von Granula, die von einer lockeren Begrenzungsmembran umgeben sind.

Die D-Zellen fügen sich zwischen den Mantel von A-Zellen und die inneren Massen von B-Zellen ein und unterscheiden sich von den A-Zellen durch ihre Größe, niedrigere Elektronendichte und größere Sekretgranula (67).

Die F-Zellen treten beim Hund nicht nur in den Inseln, sondern auch in Gängen und Acini auf (27).

2.3. Physiologie und Pathophysiologie des Pankreas

2.3.1. Physiologie des exokrinen Pankreas

Der Pankreassaft wird in den Drüsenacini des exkretorischen Parenchyms gebildet und über das Gangsystem ins Duodenum geleitet.

Er enthält neben Wasser, Elektrolyten und Bicarbonat aus den zentroacinarären Zellen Verdauungsenzyme bzw. deren inaktive Vorstufen:

- Kohlehydratspaltende Enzyme: Amylase, Maltase, Saccharase
- Fettspaltende Enzyme: Lipase, Lecithinase A und B, Phosphatase, Cholinesterase
- Proteinspaltende Enzyme: Trypsinogen, Chymotrypsinogen, Präphospholipasen, Proelastase, Procarboxypeptidase.

Trypsinogen wird erst im Darm durch die dort gebildete Enterokinase zu Trypsin aktiviert; dieses kann dann autokatalytisch weiteres Trypsinogen und die übrigen Proteasen aktivieren. Die erst im Dünndarm induzierte Enzymaktivierung beugt einer Autodigestion des Organs vor (72).

Ein zusätzlicher Schutzmechanismus ist die Anwesenheit eines spezifischen Trypsininhibitors im Pankreas und unspezifischer Proteinaseinhibitoren in Plasma und Serum (38).

Die Sekretion wird nerval parasymphatisch (N.vagus) und sympathisch gesteuert, humoral über Gastrin, Sekretin und Pankreozymin. Sekretin stimuliert die Produktion von Bicarbonat, das den pH-Wert des Bauchspeichels einstellt (pH 7.1-8.2). Pankreozymin fördert die Sekretion von enzymreichem Pankreassaft.

Beim Hund wird Pankreassekret ausschließlich während der Verdauungszeiten produziert, in der übrigen Zeit sistiert die Sekretion. Bei anderen Haustieren und beim Menschen befindet sich das Pankreas in einem Zustand der Dauersekretion (42).

2.3.2. Pathophysiologie des exokrinen Pankreas

Akute Pankreatitis

Akute Pankreatitis kann unter anderem durch Obstruktion der pankreatischen Gänge ausgelöst werden.

Ausgangspunkt ist stets ein lokalisiertes oder generalisiertes Ödem. Die darauffolgende Nekrose der acinären Zellen, die durch ihre hohe metabolische Aktivität sehr sensibel auf hypoxische Zustände reagieren, führt zu einer massiven Freisetzung pankreatischer Enzyme.

Trypsinogen wird dabei durch lysosomale Enzyme aktiviert und löst als Trypsin eine weitere Aktivierungskaskade aus. Damit ist die Voraussetzung für eine Autodigestion des Organs geschaffen.

Gleichzeitig werden Phospholipase A und Elastase aktiviert. Erstere wirkt durch ihre zytotoxischen Produkte, die durch Zerstörung der Phospholipidkomponenten der Zellmembran acinäre Nekrose hervorrufen. Elastase erodiert größere Gefäße durch den Abbau elastischer Fasern in der Gefäßwand und leistet Blutungen in das Pankreas Vorschub.

Vasoaktive Substanzen (Bradykinin, Kallikrein) senken den Blutdruck und fördern damit sowohl die Ischämie im Organ als auch die Entstehung eines Schocks.

Die Enzyme Amylase und Lipase sind bei der akuten Pankreatitis stets um mindestens das 3fache (Amylase) bzw. 2-7fache (Lipase) erhöht und daher pathognomonisch, jedoch korreliert ein noch höherer Anstieg nicht unbedingt mit der Schwere der Erkrankung. Wiederholte akute pankreatische Schübe können in einer chronischen Entzündung mit Fibrosierung des Organs und Verlust der endokrinen Funktion resultieren (38,68).

2.3.3. Physiologie des endokrinen Pankreas

Die Stimulation der Insulinfreisetzung erfolgt über Glucose, die an die Glucorezeptoren der B-Zellmembran gebunden wird.

Insulin wird während der Verdauung jedoch auch schon vor Anstieg des Blutzuckerspiegels in einer "vorgegriffenen Reaktion" ausgeschüttet, was auf die Wirkung gastrointestinaler Hormone und neuraler Reize bei der Nahrungsaufnahme zurückzuführen ist (87).

Calcium-Ionen sind für die Kontraktion des mikrotubulär-mikrofilamentären Systems verantwortlich, das die an ihm

anliegenden Sekretgranula per Exozytose aus der Zelle und in die weit gefensterten Kapillaren befördert (54). Hauptwirkungsorte des Insulins sind Leber, Fettzellen und Muskulatur; es steigert die Aufnahme von Glucose in diese Zellen, stimuliert Glucoseoxidation, Lipogenese, Proteogenese und senkt Lipolyse, Proteolyse, Ketogenese und Gluconeogenese. Der Blutzucker wird gesenkt.

Glucagon wirkt dagegen katabol. Die hepatische Glycogenolyse und Gluconeogenese wird gefördert.

Glucagon bewirkt einen Anstieg von intrazellulärem cyclischen AMP, wodurch letztendlich die Phosphorylase aktiviert wird, die die Glycogenolyse einleitet.

Bei körperlicher Anstrengung, Stress und Hunger wird Glucagon, stimuliert durch Stresshormone und den Neurotransmitter Noradrenalin, vermehrt ausgeschüttet, um dem Organismus genügend Glucose (=Energie) zur Verfügung stellen zu können.

Bei Aufnahme kohlehydratreicher Nahrung wird wenig Glucagon ausgeschüttet; hohe Insulinspiegel sorgen für die Glucoseutilisation. Bei eiweißreicher Nahrung wird dagegen viel Glucagon freigesetzt, um eine Insulin-induzierte Hypoglycämie zu verhindern.

Im Intestinaltrakt wurden endokrine Zellen gefunden, die Enteroglucagon mit ähnlicher biologischer Aktivität wie pankreatisches Glucagon sezernieren.

Glucagon kontrolliert den Glucose-Ausstrom von der Leber in den Extrazellularraum, Insulin den Glucose-Einstrom vom Extrazellularraum in die Leber (54).

Die Feinsteuerung von Insulin- und Glucagon-Wechselspiel wird nicht nur neurogen und über den Blutzuckerspiegel vorgenommen, sondern auch über direkten Kontakt der endokrinen Zellen, die entweder parakrin über den Interzellularraum, oder unter Umgehung des Extrazellularraumes über gap junctions miteinander kommunizieren können. In einem Feed-back-Mechanismus hemmt Somatostatin Insulin und Glucagon, Insulin und Glucagon stimulieren Somatostatin und Insulin hemmt Glucagon (86).

Die Ausschüttung von Somatostatin wird auch durch pankreatisches Polypeptid gefördert, das als Modulator in diesem sogenannten parakrinen System angesehen wird. Für dessen Sekretion sind vagale cholinerge Neuromechanismen verantwortlich (58).

Darüberhinaus kann Insulin Glucagon-stimulierte Glycogenolyse sowie die Substratbewegung vom peripheren Gewebe zur Leber direkt hemmen (88).

Ein Teil des ausgeschütteten Insulins und Glucagons, das über die Pfortader der Leber zugeführt wird, wird dort abgefangen und gelangt so erst gar nicht in den systemischen Kreislauf. Auch diese Hormonextraktion ist als ein Kontrollmechanismus anzusehen (66).

Sekretion unter Belastung:

Nach einer intravenösen Glucosebelastung zeigt die Reaktion des Insulins eine typische zweigipflige Kurve. Der erste Peak fast unmittelbar nach Stimulation bedeutet die Freisetzung von Insulin aus den Speichergranula, der zweite Peak wird durch Ausschüttung neusynthetisierter Insulins auf die Stimulation hin hervorgerufen (92).

Argininbelastung: Intravenöse Infusion der Aminosäure Arginin stimuliert die gleichzeitige Ausschüttung von Insulin und Glucagon, wobei die Plasmaglukosekonzentration unverändert bleibt. Dies ist weniger auf die gegenseitige Neutralisation von Insulin und Glucagon zurückzuführen als vielmehr auf einen gesteigerten Glucoseumsatz, wobei sich Glucoseutilisation (Insulin) und Glucoseproduktion (Glucagon) die Waage halten (18).

2.3.4. Pathophysiologie des Inselapparates

Diabetes mellitus

Diabetes mellitus resultiert aus einer zweifachen Entgleisung der Inselzellfunktion: relativer oder absoluter Insulinmangel und gleichzeitiger relativer oder absoluter Glucagonüberschuß (88).

Ein Mangel an beiden Hormonen würde nicht zu den schweren Leberstoffwechselstörungen führen, die das Resultat der Glucagon-Wirkung sind: Hyperglycämie durch gesteigerte Glycogenolyse, Ketoacidose durch exzessive Lipolyse, Gluconeogenese und Ketogenese sind dabei Dauerzustände, da der regulatorische Einfluß des Insulins fehlt, und andererseits auch hohe Blutzuckerspiegel nicht zu einer Glucagonsuppression führen. Ebenso ist die überschießende Reaktion des Glucagons auf Proteinzufuhr - wobei es ja ursprünglich als Insulinkontrolle fungieren soll - eine Folge mangelnder Insulinausschüttung.

Ein wichtiger Aspekt der Dysmetabolie der Inselzellen ist der infolge reduzierter oder fehlender B-Zellen verlorengegangene interzelluläre Kontakt und damit die Kontrolle durch das parakrine System.

Zanesco und Freudiger (93) teilen den Diabetes des Hundes in 4 Gruppen ein:

Typ I ist durch absoluten Insulinmangel gekennzeichnet und entspricht dem juvenilen Diabetes des Menschen.

Typ II entspricht dem Altersdiabetes des Menschen und weist einen relativen Insulinmangel auf, mit erhöhtem Insulinbasalspiegel, doch fehlendem Anstieg nach Stimulation mit Glucose.

Typ III stellt einen latenten Diabetes, wie auch beim Menschen, dar, der durch milde Hyperglycämie und milde Glucoseintoleranz charakterisiert ist.

Typ IV schließlich betrifft ältere Hündinnen, die im Anschluß an einen Östrus, unter Progesterondominanz, einen Diabetes mit Hyperglycämie und Hyperinsulinämie entwickeln. Ursache ist ein Überschuß an somatotropem Hormon, welcher durch Progestagene induziert wird und zu einer Insulinresistenz im Gewebe führt.

Spätfolgen des diabetischen Zustandes sind Leberschäden (fettige Degeneration, Zirrhose), Acetonämie, Neuropathien und Coronarerkrankungen.

Chronische Niereninsuffizienz, Gangrän und Blindheit sind Folgen von Mikroangiopathien, die durch Verdickung der kapillären Basalmembran, deren Sklerose und Lipideinlagerungen entstehen (54).

2.4. Übersicht über verschiedene Methoden der exokrinen Sekretausschaltung

Seit den Anfängen der Pankreastransplantation ist die Versorgung des exokrinen Anteils mit Problemen behaftet. Die operationstechnisch einfachere Ausschaltung des exkretorischen Drüsenanteils durch Ligatur oder Injektion von synthetischen Polymeren zieht postoperative Komplikationen und Spätfolgen bezüglich der endokrinen Funktion mit sich.

Methoden, die die exokrine Funktion zwar erhalten, wie die Drainage in Ureter, Blase, Jejunum oder Magen, sind andererseits technisch schwieriger auszuführen und weisen eine höhere Mortalitätsrate auf.

Die Ductusligatur als älteste Methode der Sekretausschaltung kann Komplikationen in Form von Pseudozysten nach sich ziehen (34), bei bakterieller Gangbesiedlung kommt es zu abszedierender Pankreatitis (24). Das Übersehen eines (zusätzlich ausgebildeten) Ductus, Insuffizienz einer Ligatur oder Rekanalisation durch Fistelbildung kann zum Mißerfolg der Operation führen.

1977 führen Little und Mitarbeiter (49) die Anwendung eines Acrylat-Gewebeklebers zur Ductusokklusion ein, der zwar steril ist und sich gegenüber Gewebe relativ inert verhält, der aber den Nachteil einer zu schnellen Aushärtungszeit von 20 Sekunden hat, was eine komplette Okklusion bis in feinste Ductuli nicht erlaubt. Es resultiert ein Sekretstau durch fortdauernde Sekretion der Drüsenacini, der zu den bei der Ductusligatur erwähnten Komplikationen führen kann.

Die Gruppe um Dubernard (19) wendet den stark alkalischen Flüssig-Kunststoff Neoprene an, der bei schwach alkalischem bis neutralen pH-Wert, wie er im Pankreassaft des Hundes vorherrscht, ausfällt (Neoprene: pH 12.4, Pankreassaft des Hundes: pH 7.1-8.2). Der Kleber ist nicht direkt gewebstoxisch, doch treten bei Überinjektion im Vergleich mit anderen Okklusionsmaterialien vermehrt hämorrhagische und nekrotische Veränderungen auf (11).

Durch seine lange Verweildauer im Gewebe führt Neoprene außerdem zu chronisch entzündlichen Prozessen (60).

Andere Substanzen wie Silicon-Gummi (91) oder Polyisoprene (56) sind ebenfalls zur Pankreasgangokklusion eingesetzt worden.

Ethibloc® ist ein biologisch abbaubares Aminosäurengemisch, auf das im Folgenden noch näher eingegangen wird.

Aus den hier dargestellten Publikationen ist ersichtlich, daß Pankreasgangokklusion unabhängig vom angewendeten Okklusionsmaterial zur Fibrose des gesamten exokrinen Parenchyms und auch des inkretorischen Anteils führt.

Eine medikamentelle Unterdrückung der exokrinen Sekretion kann mit Somatostatin oder Glucagon erreicht werden, jedoch setzt die Sezernierung sofort nach Absetzen der Medikation wieder ein (78).

Auch sind Versuche zur Stilllegung der Sekretion mit direkter Bestrahlung des Organs unternommen worden (81).

Bei den Methoden zur Erhaltung der exokrinen Funktion ist das Offenlassen des Ductus mit Sekretablauf in die Bauchhöhle das einfachste Verfahren. Der Pankreassaft wird durch die fehlende Enterokinase nicht aktiviert und vom Peritoneum resorbiert.

Kyriakides und Mitarb.(44) erzielen gute Erfolge mit offenem Ductus in Versuchen an Hund und Schwein, andere Autoren (60) stellen aber Ascites, Pseudozysten und Nekrosen fest, die auch beim Menschen auftreten können.

Darüberhinaus schließt sich der Ductus durch Verklebung etwa drei Wochen post operationem, so daß letztendlich der Effekt einer Ductusligatur erreicht wird.

Auch sind Ductusableitungen in ein Hohlorgan wie Jejunum, Blase, Ureter, Nierenbecken oder Magen möglich (50).

Die Anastomosierung des Ductus an den Darm kommt zwar physiologischen Verhältnissen am nächsten, weist aber eine hohe Komplikationsrate auf. Einerseits besteht die Gefahr der unvollständigen Einheilung des Ganges durch Abstoßungsreaktionen, andererseits treten insbesondere unter Immunsuppression Wundheilungsstörungen auf, die bakterielle Infektionen und Anastomosenlecks begünstigen.

Die Harnblase bietet den Vorteil, daß eine Abnahme der im Urin nachweisbaren Pankreasenzym-Konzentrationen frühzeitig Abstoßungsreaktionen anzeigt; weiterhin wird der nicht aktivierte Pankreassaft im Harntrakt ohne Affektionen der Schleimhaut toleriert.

Zur Ductoureterostomie muß eine Niere geopfert werden, da eine End- zu End- Anastomosierung von Ureter und Pankreasgang vorgenommen wird.

Anschluß an den Magen kann zur Entzündung und Verschuß des Ganges durch Verlegung mit Nahrungsbestandteilen während der Magenperistaltik führen (50).

Die Drainage in Darm oder Blase erscheint heute als die geeignetste Möglichkeit, die exokrine Funktion bei der Pankreastransplantation zu erhalten (20,35,50).

2.5. Ductusligatur

Als erster publiziert Pawlow 1878 Experimente zur Gangunterbindung beim Kaninchen (63). Er stellt fest, daß über den Versuchszeitraum von 30 Tagen die Sekretabsonderung anhält, die Atrophie der Drüse jedoch schon ab dem zweiten Tag nach der Unterbindung einsetzt.

Die Drüsenacini verkleinern sich unter Verlust ihrer typischen Zellstruktur und gehen schließlich zugrunde, während die Gänge mit gleichzeitiger Wandverdickung stark dilatieren und Bindegewebszüge sich interlobulär und interacinär ausbreiten, bis das Organ atrophisch wird.

Die Entdeckung des Insulins durch Banting und Best 1921 ist möglich, indem der exkretorische Teil des Pankreas durch Ductusligatur zur Atrophie gebracht wird und aus den verbleibenden B-Zellen Insulin isoliert werden kann (6).

Bei der ersten beim Menschen durchgeführten Pankreas-Transplantation im Jahr 1966 wird die exokrine Funktion durch Ligatur der Ausführungsgänge ausgeschaltet (41). Schon vorher wird die Gangunterbindung als Behandlung der chronischen Pankreatitis vorgenommen (52).

Ziel dieses Vorgehens ist es, die exkretorische Tätigkeit des Pankreas abzustellen, die endokrine Funktion aber zu erhalten.

Nach Untersuchungen von Becker und Schaefer (9) an Hunden und Katzen vollzieht sich die Veränderung im Pankreasgewebe in drei Phasen:

In der ersten Phase bis zum 7. Tag nach Unterbindung entwickelt sich durch Austritt von Sekret durch intaktes Epithel hindurch ein starkes generalisiertes Ödem.

Die Ödemflüssigkeit kann zum Teil über Blutgefäße abtransportiert werden. In diesem Stadium steigen die Serum-Amylase- und -Lipasespiegel hoch an.

Die zweite Phase (ca. 7.-100. Tag) ist durch zunehmende Fibrosierung und Untergang acinären Gewebes gekennzeichnet. Die Faserzubildung nimmt je nach dem Ort der Ödemablagerung konzentrische oder exzentrische Form an: Kann das Sekret ständig interlobulär austreten, steigt der intraductale Druck nicht sehr hoch an. Die Indurierung des eiweißreichen Ödems geht dann von den interlobulären Septen aus, und es wird Druck von außen auf die Acini ausgeübt. Diese werden konzentrisch umrundet und voneinander abgetrennt, bis sie durch Druckatrophie zugrunde gehen.

Die exzentrische Form der Fibrosierung tritt auf, wenn zunächst Ödemflüssigkeit austritt, dann jedoch durch

schnelle und starke Faseranbildung die Durchgängigkeit der Epithelien nachläßt. Die Folge ist ein bei fortgesetzter Sekretion hoher Druckanstieg im Gangsystem, welcher sich bis in die Acini fortsetzt und zu Dilatation und Abschmelzen des Acinusepithels von innen heraus führt. Das Bindegewebe breitet sich dabei von innen nach außen aus.

In der dritten Phase (ab dem 120. Tag) nimmt die Sklerosierung des Organs weiter zu, bis nur noch wenige Acini und Gänge, jedoch ohne Kontakt zueinander, von Bindegewebe umschlossen sind.

Inseln liegen einzeln oder in Gruppen, zum Teil auch in Einzelzellen aufgespalten, in diesem Fasergewebe.

Becker und Schaefer erklären die Morphogenese der Pankreasfibrose mit einer serösen Entzündung, die ihren Ausgang im Speichelödem nimmt und in einer bindegewebigen Induration mit der Folge völliger Atrophie des Drüsenanteils endet.

Während anfangs davon ausgegangen wurde, daß durch die Fibrosierung nur die exokrinen Zellen zugrunde gehen und die Inseln unbeschadet bleiben, ist man heute größtenteils übereinstimmend der Ansicht, daß als Spätfolgen auch Störungen im Metabolismus der Inselzellen auftreten.

1959 weisen Idezuki et al. (39) an teilpankreatektomierten Hunden mit Ductusligatur in einem Langzeitversuch (222 Tage) nach, daß die endokrine Funktion, gemessen in Nüchternblutzucker, Nüchtern-Insulin sowie Blutzucker und Insulin in Glucosetoleranztests bei 67 % der Hunde latent diabetische Formen annimmt.

Übereinstimmend mit anderen Autoren (4,10) sehen sie die Ursache der verminderten Insulinausschüttung in der um 2/3 herabgesetzten Blutdurchflußrate im fibrosierten Organ. Idezuki et al. (39) stellen fest, daß bei in-vitro Perfusion des Pankreas unter Glucosebelastung zwar große Mengen an Insulin ausgeschüttet werden, diese aber durch die verminderte Flußrate nicht adäquat in die Zirkulation abtransportiert werden können.

Forschungsgruppen um Ambromovage (4) und Satake (70) dagegen ziehen auch direkte Inselzellschäden infolge der Fibrosierung in Betracht, die sich in Membranschäden und Störungen der Insulinsynthese manifestieren. Diese Schäden treten jedoch mit zeitlicher Verzögerung nach der acinären Zerstörung auf.

Übereinstimmung herrscht bei verschiedenen Autoren (4,10,39,70,84) darüber, daß bis auf wenige Ausnahmen Normoglycämie erhalten werden kann.

Bei Glucosebelastungstests dagegen treten latent bis manifest diabetische Verlaufsmuster auf.

Dabei ist nach Bewick et al. (10) der Zeitverlauf der Insulinausschüttung mit dem gesunder Kontrollen identisch, die Insulinmenge aber signifikant niedriger. Euglykämie ist allerdings solange möglich, wie die Masse funktionsfähiger B-Zellen nicht unter 20 % fällt. Entgegen den Untersuchungen von Toledo-Pereyra und Castellanos (84), die nach einjähriger Versuchsdauer zwar eine progressive Verschlechterung der endokrinen Funktion, aber nur mäßige Fibrose mit geringer acinärer und insulärer Zerstörung beobachten, steilen die anderen erwähnten Autoren histologisch schwere Fibrosen und Untergang des exokrinen Drüsenanteils fest. Während Brekke und Mitarb. (16) nach 16-monatiger Versuchsdauer bei Ratten gut erhaltene Inseln, von Fasergerewebe umschlossen finden, zeigen bei anderen Experimentatoren (4,7,10) die Inseln teilweise fokale Nekrosen, Zusammenlagerung in Gruppen oder einzelne abgesprengte Zellen. Die Zahl der Inseln vermindert sich langsam innerhalb eines Jahres (7), zum Teil sind aber schon nach sechs Monaten Inselzellen histologisch nicht mehr zu identifizieren (4).

In der Anwendung bei der Pankreastransplantation zeigt die Ductusligatur (gemeinsam mit der offenen Drainage in die Bauchhöhle) signifikant niedrigere Funktionsraten des Transplantats im Vergleich mit Ductusinjektion und Sekretableitungsverfahren. Im Zeitraum von 1977-1985 lag die 12-Monats-Funktionsrate bei 13 mit Ductusligatur durchgeführten Transplantationen bei 0 %. Die Ductusligatur zur Ausschaltung exokriner Sekretion wird heute daher klinisch nicht mehr angewandt (82).

2.6.Ethibloc®

Das Okklusionsgel Ethibloc® (Ethicon, Hamburg), ursprünglich zur Embolisation arterieller Gefäße entwickelt, wird 1978 in umfangreichen tierexperimentellen Untersuchungen von Gebhardt (24) zur Okklusion des Ductus pancreaticus eingesetzt. Es handelt sich dabei um eine alkoholische Aminosäurelösung, die ein Röntgenkontrastmittel enthält und mit Pflanzenöl zu einer Emulsion verarbeitet ist.

Bestandteile pro ml:

- 210 mg Zein (natürliches Prolamin)
- 162 mg Natriumamidotrizoat-Tetrahydrat
- 145 mg Oleum papaveris
- 6 mg Propylenglykol

Die neue Substanz wird im Hinblick auf eine nicht resezierende Therapie der chronischen Pankreatitis erprobt, wobei der ständige Entzündungszustand des exokrinen Parenchyms durch Okklusion auch feinsten Ductuli beendet werden soll.

Folgende Charakteristika des Okklusionsgels werden festgestellt:

- Ethibloc® führt zu einem sofortigen Sekretionsstop in den Drüsenacini
- es ist durch geringe Viskosität gut injizierbar, härtet in feuchtem Milieu in ca.15 Minuten aus; die Applikation ist wegen des enthaltenen Röntgenkontrastmittels unter Sichtkontrolle möglich
- aufgrund seines organischen Ursprungs ist es innerhalb 14 Tagen leukozytär abbaubar
- es verhält sich mikrobiologisch indifferent, das heißt, Keimwachstum wird weder gefördert noch gehemmt.

Nach kompletter Okklusion des Gangsystems bei Hunden werden zunächst die Gangepithelien durch die Füllung abgelöst und zerstört. Nach einem Tag beginnt vom Rand her eine leukozytäre Abraumreaktion, nach drei bis vier Tagen ist die ganze Masse leukozytär durchsetzt. Zu diesem Zeitpunkt ist ein interstitielles Ödem ausgeprägt, das allerdings durch den erreichten Sekretionsstop wesentlich milder als bei Ductusligatur verläuft. Parallel zum Abbau von Ethibloc® in den Gängen setzt eine Regeneration des Gangepithels ein, nach 14 Tagen ist die Masse abgeräumt und das Gangsystem vollkommen rekanalisiert.

Das inter- und intralobuläre Ödem wird ab dem 3. Tag fortschreitend induriert und resultiert um den 26. Tag

in einer kollagenreichen Sklerose des Organs. Gleichzeitig mit der Vernarbung im Interstitium läuft die irreversible Atrophie des exokrinen Parenchyms ab. Ein Wiedereinsetzen der Sekretion findet daher auch nach Rekanalisation der Gänge nicht statt.

Die Langerhans'schen Inseln stellen sich narbig ummauert, lichtmikroskopisch intakt, und nach totalem exokrinen Untergang dicht beieinander liegend und vergrößert dar.

Gebhardt (24) stellt selbst bei massiver Überspritzung mit Parenchymzerreißen und Extravasatbildung keine akute Pankreatitis oder Fistelbildung fest, die Substanz wird allerdings im Interstitium verzögert leukozytär abgeräumt; es zeigen sich je nach Grad der Überspritzung vereinzelte Parenchymnekrosen.

Die zur Atrophie des exokrinen Gewebes führenden Faktoren sind nach Gebhardts Meinung zum einen auf die direkte Schädigung der Zellen durch den in Ethibloc® enthaltenen Alkohol (38,3 Vol %) zurückzuführen, zum anderen auf den plötzlichen Sekretionsstop in den Acini (24).

In klinischen Studien können die Vorteile von Ethibloc® zur Therapie der chronischen Pankreatitis bestätigt werden, jedoch steigt der Anteil der Patienten, bei denen ein latenter Diabetes nach Okklusion in einen manifesten Diabetes umschlägt (26).

In weiteren experimentellen Untersuchungen an Hund und Schwein (25) wird ein verminderter mittlerer Hormongehalt des Organs an Insulin und Somatostatin festgestellt, aber keines der Tiere wird diabetisch.

Im Gegensatz zu Gebhardt können Steiner und Mitarbeiter (78) das Auftreten von Fisteln und tryptischen Komplikationen infolge fortdauernder Sekretion nach Gangokklusion mit Ethibloc® nicht verhindern. Sie sehen die Ursache in durchtrennten Lymphgefäßen, die als akzessorische Drainage für Pankreasenzyme fungieren.

Eine Restfunktion des exokrinen Drüsenparenchyms beobachten auch die Gruppen um Land (46) und Abri (2), während andere Autoren (22,32,73,89,90) von einer vollständigen acinären Insuffizienz ausgehen. Sie können auch nach Stimulation mit Sekretin keine Reaktion des exokrinen Gewebes hervorrufen.

Zur Beeinflussung der endokrinen Funktion durch die Gangokklusion herrschen verschiedene Meinungen:

Wayand (90) stellt experimentell keine Abweichung zu Kontrolltieren in Glucose- und Insulinspiegel - auch nach Glucosebelastung - fest; Hollender (37) beobachtet im Rückblick auf zwei Jahre an Patienten keinen Diabetes.

Schneider und Mitarb. (73) sehen die um 40-50 % verminderten C-Peptidwerte nach Okklusion als Folge einer gleichzeitigen Teilresektion des Pankreas, die entstehende Fibrose dagegen beeinflusst die endokrine Funktion nicht weiter.

Die experimentellen Ergebnisse von Gäbel et al. (22) stimmen zwar bezüglich der Glucoseassimilation mit denen Wayands überein, aber die Menge an ausgeschüttetem Insulin unter Belastung ist signifikant vermindert.

Gäbel et al. werten dies als eine geänderte Sensibilität der Erfolgszellen gegenüber Insulin im Sinne einer Kompensation. Im übrigen sehen sie im Vergleich zur Ligatur oder anderen Okklusionsmaterialien keinen Vorteil von Ethibloc® im Hinblick auf die Schonung des Endokrinums.

Abri und Mitarb. (2) stellen eine Verschlechterung der Glucoseassimilation (K-Wert) nach einem Monat fest. Grund für den verzögerten Peak der Insulinausschüttung ist nach Abri die gestörte Mikrozirkulation im fibrotischen Organ, die auch Wayand (90) durch Flowmessungen in der A. lienalis bestätigt.

Die Gruppe um Gooszen (32) sieht die Ursache der eingeschränkten endokrinen Funktion nicht in der Fibrose, sondern in der vorher ablaufenden Entzündung, da sich nach Abklingen der Pankreatitis trotz fortschreitender Fibrose die gemessenen Werte nicht mehr verändern. Histologisch zeigen sich Schäden an der Inselarchitektur, die sich in einer Zerstreuung der endokrinen Zellen im fibrösen Gewebe äußern. Diese Beobachtung wird von Schwille et al. (76) immunhistologisch bestätigt.

Andere Autoren (2,25,89) finden intakte, von Bindegewebe ummauerte Langerhans'sche Inseln.

Im Einsatz von Ethibloc® bei der Pankreastransplantation erzielen Gebhardt (26) und Land und Mitarb. (46) gute Ergebnisse: trotz früher postoperativer Komplikationen durch peripankreatische Flüssigkeitsansammlung kann eine 3-Jahres-Organfunktionsrate von 52,3 % erreicht werden.

In einem Rückblick auf 5 Jahre kann bei simultaner Nieren- und Pankreastransplantation von Landgraf et al. eine Pankreasfunktionsrate von 45 % berichtet werden. Allerdings ist bei wiederum 45 % dieser Patienten die Glucosetoleranz vermindert.

Als begrenzender Faktor für den Erfolg der Transplantation wird jedoch weniger die Art der exokrinen Ableitungsverfahren als vielmehr das Problem der Abstoßung des Transplantats angesehen (1).

2.7. Fibrinkleber

Grundlage der Gewebeklebung mit Fibrin als einem biologischen Klebematerial ist die Nachahmung der letzten Schritte der Blutgerinnung. Beteiligte Faktoren sind Fibrinogen, Thrombin, Faktor XIII und Calcium-Ionen. Fibrinogen wird durch Thrombin in Fibrin überführt, der Faktor XIII stabilisiert dieses in Anwesenheit von Calcium-Ionen zu einem räumlichen Fasernetz.

Das Fibrinmolekül besteht aus 6 Polypeptidketten mit den drei Kettentypen α , β , und γ , die sich paarweise symmetrisch gegenüberstehen und über Disulfidbrücken miteinander verbunden sind. Thrombin spaltet aus der α - und β -Kette jeweils das Fibrinopeptid A und B ab, wodurch an dem entstandenen Fibrinmonomer Polymerisationszentren freigelegt werden. Zunächst werden die Monomere über lockere Wasserstoffbrückenbindungen zusammengehalten. Dieses Fibrin wird auch als lösliches Fibrin bezeichnet, da es in verdünnten Säuren und Basen löslich ist.

Die folgende dreidimensionale Vernetzung zum stabilen Gerinnsel wird durch den Faktor XIII bewirkt, der als Transamidase in Anwesenheit von Calcium-Ionen und nach Aktivierung durch Thrombin kovalente Peptidbindungen zwischen den α - und den γ -Ketten knüpft. Die Verknüpfung der γ -Ketten in Längsrichtung erfolgt wesentlich schneller als die der α -Ketten in Quervernetzung. Dieses Fibrinpolymer wird als unlösliches Fibrin bezeichnet.

Der Fibrinkleber ist somit ein Mehr-Komponentenkleber, der die letzte Stufe der Gerinnungskaskade unter Ausschluß zellulärer Blutbestandteile darstellt und in - gegenüber natürlichem Plasma - hochkonzentrierter Form eingesetzt wird (Fibrinogen 30fach, Faktor XIII 10fach) (85).

Die hämostyptische Wirkung des Fibrins ist seit Anfang dieses Jahrhunderts bekannt (77).

Nachdem um 1940 erste Versuche der Nervenklebung beim Kaninchen mit Fibrinogen und Thrombin wenig erfolgversprechend verlaufen (83), kann seit den 70er Jahren (55) nach erforderlichen technischen Verbesserungen bezüglich Gewinnung und Reinheit der Plasmaproteine Fibrinkleber in vielen chirurgischen Bereichen eingesetzt werden. Bei der Adaptation von Nervenstümpfen, Anastomosensicherung im Gastrointestinaltrakt, bei schwer beherrschbaren, flächenhaften Blutungen parenchy-

matöser Organe. in der Gefäß- und Herzchirurgie, aber auch in der plastischen Chirurgie und HNO-Heilkunde (Tonsillektomien, Zahnextraktionen) hat sich der Fibrinkleber bewährt.

Beim Wundverschluß mit Fibrinkleber wirkt Fibrin als Leitschiene für die Fibroblasteneinsprossung; das im Koagulum immobilisierte Thrombin gleichzeitig als Stimulans für die Fibroblastenproliferation (75).

Fibrin besitzt eine ausgeprägte Affinität zu kollagenen Fasern (79).

Die Elimination korpuskulären (=unlöslichen) Fibrins erfolgt intravasal hauptsächlich durch Plasminogen-Plasmin-gesteuerte Fibrinolyse (12), aber auch durch Zellen des RES, entweder durch Phagozytose, oder zellständigen, aber extrazellulären Abbau an der Oberfläche von RES-Zellen.

Die extravasale Fibrinolyse (im Falle der Fibrinklebung) läuft sowohl über gewebsständige Plasminogenaktivatoren (64) als auch proteolytische Aktivitäten der Granulozyten und Makrophagen ab. Die Spaltprodukte zellulär abgebauten Fibrins weisen eine hohe chemotaktische Wirkung gegenüber neutrophilen Granulozyten auf und erreichen so eine Durchsetzung des Gerinnsels mit Leukozyten und nachfolgender Thrombolyse.

Um einem allzu schnellen Abbau des Fibrinklebers vorzubeugen, wird je nach fibrinolytischer Aktivität des behandelten Gewebes der Proteasehemmer Aprotinin dem Gemisch zugesetzt.

Artfremdes Fibrin kann bis zu 12 Tagen am Ort der Applikation liegenbleiben (36).

Immunologisch bedenklich ist die Anwendung heterologen Fibrinogens erst bei Zweitkontakt, das heißt nach vorausgegangener Sensibilisierung. Braun und Mitarb. (15) stellen an immunisierten Kaninchen nach Anwendung heterologen Rinderfibrinogens eine Überempfindlichkeitsreaktion nach Art des Arthus-Phänomens fest. Beim Erstkontakt zeigen sich lediglich Infiltrate, bestehend aus Plasmazellen, Lymphozyten und eosinophilen Granulozyten (36). Je länger heterologer Fibrinkleber am Ort der Applikation liegenbleibt - abhängig auch vom Zusatz von Fibrinolysehemmern - desto eher ist mit humoral vermittelten immunologischen Reaktionen zu rechnen.

In der Pankreaschirurgie kommt der Fibrinkleber bis heute hauptsächlich bei Karzinomenukleationen, Fistelverschluß, Abdichtung pankreato-jejunalen Anastomosennach partieller Duodenopankreatektomie sowie Abdeckung traumatisch bedingter Läsionen zum Einsatz (71).

Marczell (53) beschreibt die Auffüllung des D. wirsungianus bei Pankreaskopfresektionen.

In einer experimentellen Studie an Ratten wird niedrigvisköser Fibrinkleber zur Pankreasgangokklusion mit den Substanzen Prolamin (Ethibloc®) und Neoprene verglichen (5).

Es wird eine vollständige Okklusion bis in die Acini, rasche Atrophie des exokrinen Gewebes mit mäßigem fibrösen Umbau, und gute Bioverträglichkeit des Fibrinklebers festgestellt.

3. Eigene Untersuchungen

3.1 Projekt Pankreastransplantation

Im Rahmen eines Großprojektes werden als vorausgehende Untersuchungen zur Pankreastransplantation die Auswirkungen verschiedener Ductusokklusionen auf Klinik, Morphologie des Pankreas sowie exokrine und endokrine Funktion untersucht. Dabei wird unterschiedlich eine links- oder rechtsseitige Teilektomie des Pankreas durchgeführt, mit bzw. ohne Denervierung des verbleibenden Segments.

Das Gesamtprojekt umfaßt folgende Teilbereiche:

I. Ductusbehandlung

A. Drainage

Teilektomie des Pankreas mit unterschiedlicher Ductusdrainage (DD) (57)

1. Ektomie des linken Lappens - DD ins Duodenum
2. Ektomie des rechten Lappens - DD in den Magen
3. Ektomie des rechten Lappens - DD offen in die Bauchhöhle

B. Okklusion

Teilektomie des Pankreas mit unterschiedlicher Ductusokklusion (DO) (eigene Untersuchungen)

1. Ektomie des linken Lappens - Ligatur der Ausführungsgänge
2. Ektomie des linken Lappens - DO mit Fibrinkleber
3. Ektomie des rechten Lappens - DO mit Ethibloc®
4. Ektomie des rechten Lappens - DO mit Fibrinkleber

II. Transplantation

A. Autotransplantation des linken Segments

Ektomie des rechten Segments, Anschluß des Transplantats an die Iliacalgefäße (21)

1. Ductusdrainage offen in die Bauchhöhle
2. Ductusdrainage in die Blase

B. Autotransplantation des linken Segments

Ektomie des rechten Segments, Anschluß des Transplantats an die Iliacalgefäße (20)

1. Ductusdrainage in die Blase
2. Ductusdrainage in eine nach Roux-Y-Technik ausgeschaltete Schlinge des Jejunums

III. Immunhistologie

An verschiedenen Gruppen aus Teil I und II wird immunhistologisch der Nachweis von Insulin und Glucagon in den Langerhans'schen Inseln geführt (80)

3.2. Zielsetzung der eigenen Untersuchungen

Ziel dieser Arbeit ist es, den Einfluß unterschiedlicher Okklusionsmethoden bei reduzierter Pankreasmasse auf den postoperativen Verlauf sowie exokrines und endokrines Verhalten des Organs zu untersuchen.

Die endokrine Funktion wird beurteilt nach

- Glucosehomöostase im Nüchternzustand
- Glucoseutilisation sowie Insulinausschüttung unter Glucosebelastung
- Glucose-, Insulin- und Glucagonreaktion auf Argininbelastung

Gleichzeitig soll die Frage nach der Gewebeverträglichkeit und dem Abbau der Klebematerialien sowie die Eignung des Fibrinklebers als temporärer Gangverschluß unter Schonung und Erhaltung des exokrinen Drüsenanteils behandelt werden.

3.3. Material und Methoden

3.3.1. Versuchstiere

Es werden 23 klinisch gesunde, gemischtrassige Hunde beiderlei Geschlechts (6 weiblich, 17 männlich) operiert.

Das Alter variiert von 7 Monaten bis ca. 10 Jahren, das Körpergewicht von 15-34 kg.

Als Kontrollgruppe dienen 6 gesunde, nicht operierte Hunde, bei denen ein Argininbelastungstest sowie je ein intravenöser und ein oraler Glucosetoleranztest durchgeführt werden.

3.3.2. Haltungsbedingungen

Die Hunde werden in 6 qm großen Einzelboxen gehalten, deren Boden und Wände mit Epoxiharz beschichtet sind.

Die Raumtemperatur ist auf 21°C eingestellt, die relative Luftfeuchte liegt, gesteuert durch Zwangsbe- und -entlüftung, zwischen 50 und 70 %.

Ein Tag-Nacht-Rhythmus von je 12 Stunden wird durch ein Beleuchtungsprogramm bestimmt: von 6h-12h steigt die Beleuchtungsintensität von 200 auf 500 Lux allmählich an, fällt bis 15h wieder auf 200 Lux ab, und um 18h beginnt die Nachtphase mit völliger Dunkelheit.

Die Fütterung erfolgt einmal täglich mit handelsüblichem Fertigfutter (Floxo: Milkivit Werke), das mit gekochtem Frischfleisch angereichert wird.

Trinkwasser steht ad libitum zur Verfügung.

Zur Kompensation der exokrinen Insuffizienz des Pankreas wird dem Futter ca. 6 g Pankreatin (Pankreon®; Kali Chemie) pro Tag und Tier zugemischt.

3.3.3. Untersuchte Blut-Parameter

und deren Bezug zur klinischen Überwachung der Tiere

Normalwerte (N) aus (43)

-Gesamtproteinkonzentration (N: 5.5-7.5 g/dl)

Kontrolle des intraoperativen Blutverlustes

-Elektrolyte Chlorid (N: 96-113 mmol/l)
Natrium (N: 140-155 mmol/l)
Kalium (N: 3.5-5.1 mmol/l)

Überprüfung des Ionenhaushaltes (z.B. bei
langanhaltendem Erbrechen)

-Leberenzyme Alkalische Phosphatase AP (N: -190 U/l)

Aspartat-Aminotransferase AST (N: -40 U/l)
(früher Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, GOT)

Alanin-Aminotransferase ALT (N: -50 U/l)
(früher Glutamat-Pyruvat-Transaminase GPT)

Kontrolle der postoperativen Leberfunktion und
Ausschluß extrapankreatischer Erkrankungen

-Nierenwerte Harnstoff-N (N: 10-25 mg/dl)
Creatinin (N: -1.6 mg/dl)

Erfassen eventueller Nierenschäden nach Operation und
Anästhesie

-Pankreasenzyme Amylase (N: -1650 U/l)
Lipase (N: -300 U/l)

Anstieg je nach Grad der Pankreasschädigung durch
die Manipulation während der Operation bzw. Auftreten
einer postoperativen Pankreatitis

(Anmerkung: Unter Standardbedingungen im Labor
durchgeführte Amylase- und Lipasebestimmung ergaben
bei 43 Kontrollen (Vorwerte und Kontrolltiere)
durchschnittliche Werte für:

Amylase: $295.7 \text{ U/l} \pm 69.5 \text{ SEM}$

Die Werte schwanken dabei von 179 - 447 U/l

- Lipase: $79.6 \text{ U/l} \pm 15 \text{ SEM}$

Die Streubreite umfaßt den Bereich von ≤ 5 -299 U/l

Da die Amylase von den nach (43) angegebenen Normalwerten erheblich abweicht, muß bei der Beurteilung der Ergebnisse der pathologische Bereich deutlich niedriger angesetzt werden.

Die Lipasewerte stimmen mit den angegebenen überein und können nach diesen beurteilt werden.)

-Glucose (N: 55-110 mg/dl)

(3.0-5.5 mmol/l)

Prüfung der Glucosehomöostase post op. sowie Verhalten unter Belastung

-Insulin (10-42 $\mu\text{U/ml}$) (92)

-Glucagon (39-265 pg/ml) (10)

Basalwerte vor und nach Operation, Verhalten unter Belastung (Glucosebelastung, Argininbelastung)

3.3.4. Versuchspplan

Unmittelbar vor und nach der Operation werden Proteingesamtkonzentration im Blut, Elektrolyte, Leber- und Nierenfunktion, Blutzucker, Insulin- und Glucagonwerte sowie die Pankreasenzyme Amylase und Lipase kontrolliert. In den darauffolgenden 14 Tagen werden noch täglich Glucose, Amylase und Lipase bestimmt, danach bis zum Ende des Versuchszeitraumes einmal wöchentlich.

Harnstoff-N und Creatininwerte werden postoperativ mindestens 5 Tage lang verfolgt.

Bestimmung von Leberenzymen und den anderen Blutparametern (zusätzlich Hämatokrit, Hämoglobin, Leukozytenzahl, Blutgerinnung etc.) erfolgt bei schlechtem Allgemeinbefinden der Patienten nach entsprechender klinischer Diagnose.

Am 10. Tag post op. wird ein Argininbelastungstest durchgeführt.
Intravenöse Glucosetoleranztests (GTT i.v.) werden am 14., 28., und 84. Tag vorgenommen.
Am 56. Tag erfolgt ein oraler Glucosetoleranztest (GTT oral). (Zeitangaben jeweils $\pm$ 3 Tage)

Versuchsplan mit untersuchten Blutparametern

Tag		Amylase	Lipase	Glucose	Insulin	Glucagon	Harnstoff: Creatinin	Natrium: Kalium Chlorid	AP: ALT: AST	Protein- Gesamt- Konz.
OP	VW:	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	NW:	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	1	+	+	+			+			
	2	+	+	+			+			
	3	+	+	+			+			
	4	+	+	+			+			
	5	+	+	+			+			
	6	+	+	+			...			
	7	+	+	+						
	8	+	+	+						
	9	+	+	+						
10	Argininbelastungstest									
		+	+	+	+	+				
	11	+	+	+						
	12	+	+	+						
	13	+	+	+						
14	1. Glucosetoleranztest i.v.									
		+	+	+	+					
21		+	+	+						
28	2. Glucosetoleranztest i.v.									
		+	+	+	+					
35		+	+	+						
42		+	+	+						
49		+	+	+						
56	3. Glucosetoleranztest oral									
		+	+	+	+					
63		+	+	+						
70		+	+	+						
77		+	+	+						
84	4. Glucosetoleranztest i.v.									
		+	+	+	+					

ALT = Alanin-Aminotransferase
 AP = Alkalische Phosphatase
 AST = Aspartat- Aminotransferase
 NW = Nachwert
 OP = Operationstag
 VW = Vorwert

Tabelle 1: Versuchsplan

3.3.5. Versuchsdurchführung

3.3.5.1. Vorbereitung der Okklusionsmaterialien

3.3.5.1.1. Ethibloc®

7,5 ml Ethibloc® sind in Einmal-Injektionsspritzen mit 10 ml Fassungsvermögen steril verpackt.

Die durch Lagerung auftretende Entmischung in zwei Phasen ist reversibel. Daher muß vor Einsatz des Okklusionsgels Luft aspiriert werden und die Spritze solange geschüttelt werden, bis die Masse vollständig homogen ist. Gleichzeitig wird das Präparat dabei durch das Halten in der Hand etwas angewärmt und kann so zum Einsatz gebracht werden.

3.3.5.1.2. Fibrinkleber

Problemstellung:

Bei den bisherigen Indikationen zum Einsatz von Fibrinkleber kam es darauf an, daß eine möglichst rasche Gerinnung zur Gewebeversiegelung oder Blutstillung erreicht wurde. Deshalb enthalten Fibrinkleber gegenüber natürlichem Plasma um ein vielfaches erhöhte Mengen an Fibrinogen, Thrombin, Faktor XIII sowie Calcium-Ionen.

Im vorliegenden Versuch soll jedoch zum einen die Gerinnung hinausgezögert werden, um mit dem noch dünnflüssigen, gut injizierbaren Gemisch auch feinste Ductuli erreichen und okkludieren zu können; andererseits muß ein stabiler, belastbarer Clot entstehen, der einen Sekretionsstop in den Drüsenacini bewirkt und erst nach einigen Tagen abgebaut wird.

Versuche:

3.3.5.1.2.1. Mischung I

Zunächst wird eine von Ascherl et al. (5) für die Pankreasgangokklusion bei Ratten entwickelte Mischung eingesetzt.

Bei diesem Präparat verzögert das zugesetzte jodhaltige Röntgenkontrastmittel Amipaque® (Schering) die Gerinnung.

Herstellung von Fibrinkleber mit Amipaque®

- A. 6,75 g Amipaque® + 6,14 ml 20 mmol CaCl₂
= Lösung (1)
- B. 100 NIH Einheiten Thrombin + 4 ml Lösung (1)
= Lösung (2)
Lösung (2) enthält also 25 NIH Einheiten Thrombin/ml
- C. 1 Fläschchen lyophilisiertes Fibrinogen

+ 1 ml Aprotinin (25000 KIE/ml)
= Lösung (3)
Lösung (3) enthält ca. 75 mg Fibrinogen/ml
- D. Lösung (3) wird mit Lösung (2) im Verhältnis 2:1
gemischt und eingesetzt.

Die Hoffnung, durch das Röntgenkontrastmittel postoperativ den Abbau des Fibrinklebers (und damit den Zeitpunkt des erwarteten Wiedereinsetzens exokriner Sekretion) röntgenologisch nachweisen zu können, erfüllt sich nicht. Das Pankreas läßt sich durch die Schichtdicke der umliegenden Darmschlingen und der Bauchwand röntgenologisch nur schwer darstellen. Mit Kleber - Röntgenkontrastmittel gefüllte Gänge sind in keinem Fall auszumachen, so daß auch das Auflösen des Klebers im Gangsystem zeitlich nicht zu beurteilen ist.

Mischung I kommt bei drei Hunden zum Einsatz.

3.3.5.1.2.2. Mischung II

Im weiteren wird auf den Zusatz von Röntgenkontrastmittel verzichtet, dadurch kommt es aber zu einer rascheren Clotbildung. Daher wird sowohl die Thrombinkonzentration herabgesetzt als auch das Mischungsverhältnis von Thrombin und Fibrinogen geändert. Verwendet wird noch nicht im Handel befindlicher Fibrinkleber mit folgender Zusammensetzung:

- Humanplasmaprotein, tiefgefroren,
enthält Fibrinogen: 55-75 mg
- Blutgerinnungsfaktor XIII: 8-15 E

- Thrombin (human) lyophilisiert 500 NIH
in 30-50 mg Trockensubstanz

- CaCl_2 -Trasylo^l-Lösung
 CaCl_2 = 25 mmol/l, Trasylo^l = 1000 KIE/ml

Das lyophilisierte Thrombin wird mit CaCl_2 -Lösung im Reagenzglas auf 1 NIH Einheit /ml herunterverdünnt, ca. 200 KIE Aprotinin (Trasylo^l; Bayer) pro ml zugesetzt und diese Mischung mit dem bei 37°C aufgetauten Fibrinogen im Verhältnis 1:1 versetzt. Im Vortest ergibt sich eine gute Clotbildung innerhalb von 5 Minuten. Vor dem Einsatz wird die Thrombinlösung jedoch sterilfiltriert, da die Verdünnungsreihe nicht unter aseptischen Bedingungen durchgeführt werden kann.

Es stellt sich heraus, daß diese Thrombinlösung das Fibrinogen nur in geringem Maße und stark verzögert zur Gerinnung bringen kann; auch bildet sich kein ordnungsgemäßer Clot.

Es wird daher angenommen, daß Thrombin, welches nicht vollständig in Lösung gegangen war und dabei die Eigenschaft besitzt, Micellen zu bilden, in dieser Form die Porengröße des Filters von 0.24 μm nicht passieren kann.

Diese Mischung wird bei zwei Hunden angewandt.

(Da es wahrscheinlich ist, daß der Kleber unmittelbar nach der Operation wieder in den Darm bzw. in die Bauchhöhle abgelaufen war, sind diese Hunde von der statistischen Bewertung ausgeschlossen worden und werden im Ergebnisteil als Einzelfälle gewertet.)

3.3.5.1.2.3. Mischung III

Aus diesem Grund wird Mischung II weiter abgewandelt. Als Ausgangssubstanzen dienen die gleichen Präparate wie für Mischung II. Die Thrombinkonzentration wird auf 2.5 NIH/ml eingestellt, die übrigen Mischungsverhältnisse beibehalten. Die Verdünnungsreihe wird unter aseptischen Bedingungen in sterilen Einmal-Spritzen angelegt.

Herstellung des gebrauchsfertigen Fibrinklebers:

1. Vorverdünnung von Thrombin

- a. Thrombin in 40 mmol CaCl_2 auflösen
(500 NIH Einheiten/ml)
- b. 0.1 ml aus a. + 0.9 ml CaCl_2 mischen
(50 NIH Einheiten/ml)
- c. 0.1 ml aus b. in eine mit Trasylol®
(ca. 1000 KIE) benetzte 10 ml Spritze
füllen (5 NIH Einheiten/ml)
- d. 2.0 ml CaCl_2 zugeben und mischen.
Die Endverdünnung beträgt dann
2.5 NIH Einheiten pro ml.

2. Mischen von Thrombin und Fibrinogen

- a. Prüfung der Fibrinbildung

0.1 ml der Lösung aus 1.d werden aus der
Spritze entnommen und mit 0.1 ml Fibrinogen
im Reagenzglas geprüft. Die Gerinnung muß nach
3-6 min. erfolgen.
- b. Einsatz des Klebers
Die Thrombinverdünnung wird mit Fibrinogen im
Verhältnis 1:1 gemischt und vor Gerinnungs-
eintritt in den Pankreasgang injiziert.

Eigenschaften der Mischung III

Ab der zweiten Minute nach Mischen der Komponenten macht sich eine zunehmende Viskosität bemerkbar, der Kleber ist aber bis zur dritten Minuten gut injizierbar. Bis zur sechsten Minute entwickelt sich ein von der Wand des Reagenzglases ablösbares, elastisch-festes Gerinnsel.

Mischung III wird bei den übrigen sieben Hunden eingesetzt.

3.3.5.2. Gruppeneinteilung

Gruppe I, PPxR-Lig.

Partielle Pankreatektomie, rechter Anteil erhalten, Ligatur beider Ausführungsgänge.

Bei fünf Hunden wird der Lobus sinister des Pankreas exzidiert und Ductus pancreaticus und Ductus pancreaticus accessorius nahe der Einmündungsstelle ins Duodenum ligiert.

Gruppe II, PPxL-E

Partielle Pankreatektomie, Erhaltung des linken Anteils und Okklusion des Pankreasganges mit Ethibloc®. Sechs Hunden wird der Lobus dexter des Pankreas entfernt und das Gangsystem des linken Anteils mit dem Okklusionsgel Ethibloc® verschlossen.

Gruppe III, PPxR-F

Partielle Pankreatektomie, Erhaltung des rechten Segments, Okklusion der Pankreasgänge mit Fibrinkleber. Bei sechs Hunden wird der linke Anteil des Pankreas exzidiert und das Gangsystem des Lobus dexter über den Ductus pancreaticus accessorius okkludiert.

Bei zwei Hunden kommt Mischung I zum Einsatz, ein Hund wird mit Mischung II behandelt und bei drei Hunden wird Mischung III angewandt.

Gruppe IV, PPxL-F

Partielle Pankreatektomie, Erhaltung des linken Segments, Verschuß des Ganges mit Fibrinkleber.

Sechs Hunden wird der Lobus dexter des Pankreas entnommen und das Gangsystem des linken Anteils mit Fibrinkleber verschlossen.

Bei einem Hund wird Mischung I verwendet, ein Hund erhält Mischung II, und bei vier Hunden wird Mischung III eingesetzt.

Gruppe V, Kontrollgruppe

Sechs klinisch gesunde Hunde werden den Stoffwechseltests unterzogen (Glucosetoleranztests, Argininbelastungstest).

3.3.5.3. Anästhesie

Nach 18-stündigem Futterentzug wird den Tieren als Prämedikation 1 mg/kg Acetylpromazin (Vetranquil® 1 %; Albrecht) und 1 mg/kg L-Methadon in Kombination mit einem atropinähnlichen Stoff (1-Polamivet®; Hoechst) in einer Mischspritze intravenös verabreicht.

Zur Anästhesiefortführung, besonders zur Gewährleistung einer guten Analgesie, wird nach Bedarf eine Fentanyl®-Lösung (Janssen) im Dauertropf infundiert (2 mg/500 ml Ringer-Lactat).

Die Injektionsanästhesie wird nach Einführen eines Endotrachealkatheters mit einer Inhalationsnarkose aus einem Gemisch von 35 % N₂O, 0.5 % Halothan und 65 % O₂ kombiniert.

Vor der Laparotomie werden V. jugularis und A. carotis externa kanüliert. Der Venenkatheter dient der postoperativen Infusionstherapie und der Blutentnahme, der Carotiskatheter der Blutgasbestimmung und intraarteriellen Blutdruckmessung zur Narkoseüberwachung. Er wird nach Operationsende wieder entfernt. Die Herzfunktion wird durch elektrocardiographische Ableitung überprüft.

3.3.5.4. Allgemeine Operationstechnik

Nach Rasur und Desinfektion der Haut wird die Bauchhöhle durch mediane Laparotomie eröffnet und das Ligamentum teres hepatis exzidiert.

Es wird ein Wundsperrerr eingesetzt, die Milz aus der Peritonealhöhle vorgelagert und bis zur Splenektomie in feuchte Bauchtücher gelegt.

Daraufhin wird der Magen an der großen Kurvatur gefaßt, soweit wie möglich nach cranial aus der Bauchhöhle gezogen und dort gehalten. Das Pankreas stellt sich dadurch mit seinem rechten und linken Anteil gut sichtbar dar. Letzterer muß aus den Serosalamellen des großen Netzes befreit werden, um weiteren Manipulationen zugänglich zu sein (s. spezielle Operationstechnik).

Anschließend werden A. und V. lienalis im milznahen Bereich ligiert und die Milz entfernt.

Der Verschuß der Bauchhöhle erfolgt dreischichtig.

3.3.5.5. Spezielle Operationstechnik

3.3.5.5.1. Gruppe I, PPxR-Lig.

Partielle Pankreatektomie, Erhaltung des rechten Anteils, Ligatur beider Ausführungsgänge.

Das Organ wird durch eine Ligatur mit nicht resorbierbarem Material im Corpus getrennt und der linke Anteil entfernt.

Nach Aufsuchen und Freipräparieren der Ductus santorini und wirsungii werden beide nahe der Einmündungsstelle ins Duodenum mit ebenfalls nicht resorbierbarem Nahtmaterial ligiert. Abschließend wird der Proc. uncinatus exzidiert.

3.3.5.5.2. Gruppe II, PPxL-E

Partielle Pankreatektomie, Erhaltung des linken Anteils, Okklusion des Pankreasganges mit Ethibloc®

Nach Freilegen des linken Segmentes wird die Präparation der Gefäßversorgung vorgenommen.

A. gastrica sinistra und V. coronaria werden durchtrennt, um den Truncus coeliacus besser darzustellen. Durch Skelettierung der A. lienalis, der Einmündungsstelle von Milzvene und Pfortader sowie des Truncus coeliacus erhält man ein denerviertes Organ, welches nur noch durch seine Gefäßverbindung (A. und V. lienalis) in seiner Lage gehalten wird.

Der rechte Anteil wird unter Schonung der Duodenalgefäße vom Duodenum abpräpariert, durch Ligatur vom Lobus sinister abgesetzt und exzidiert.

Die Darstellung des Hauptganges erfolgt vom freien Ende des linken Anteils aus: dazu wird der Gang von der Spitze her freipräpariert und eröffnet, so daß er mit der Pinzette gefaßt werden kann. In diesen wird nun über den Kunststoffteil einer Braunüle vorbereitetes Ethibloc® unter leichtem Druck injiziert, bis als Zeichen der Überspritzung gelbliche Bezirke (aus rupturierten Ductuli ausgetretenes Ethibloc®) subkapsulär sichtbar werden. Nach einer Aushärtungszeit von ca. 15 Minuten wird die Braunüle entfernt und der Stumpf chirurgisch unversorgt belassen.

3.3.5.5.3. Gruppe III, PPxR-F

Partielle Pankreatektomie, Erhaltung des rechten Anteils, Okklusion der Pankreasgänge mit Fibrinkleber.

Die Ektomie des linken Anteils findet wie in Gruppe I statt. Auch hier werden beide Ausführungsgänge im Lobus dexter aufgesucht. Der D. wirsungii erhält eine vorübergehende Ligatur. Zur Kanülierung des D. santorini wird eine Braunüle gegenüber der Einmündungsstelle ins Duodenum eingestochen, die Nadel entfernt und der Ductus vom Darminnen her aufgesucht.

Der Kunststoffteil der Braunüle wird vorsichtig so weit wie möglich in den Gang vorgeschoben und dessen Lage mit einer Arterienklemme um den Ductus herum gesichert.

Der gut gemischte Fibrinkleber kann sodann unter leichtem Druck injiziert werden, bis ein Widerstand am Kolben der Spritze und leichte interlobuläre Ödembildung die maximale Füllung des Organs anzeigen.

Die Unterbindung des D. wirsungii verhindert ein Überreten des Klebers in den Darm und wird nach Gerinnungseintritt wieder gelöst. Die Braunüle wird anschließend zurückgezogen, wobei ein gleichzeitig eingeschobener Mandrin den anhängenden Fibrinfaden zurückhält. Der Ductus ist dadurch nahezu bis zur Einmündungsstelle verschlossen.

Die Darmwand wird an der Einstichstelle abschließend übernäht.

Wie in Gruppe I wird auch hier der Proc. uncinatus entfernt.

3.3.5.5.4. Gruppe IV, PPxL-F

Partielle Pankreatektomie, Erhaltung des linken Anteils, Verschluß des Pankreasganges mit Fibrinkleber.

Die Teilektomie erfolgt wie in Gruppe II, es wird jedoch statt Ethibloc® Fibrinkleber zur Okklusion eingesetzt. Ebenso wie in Gruppe II verbleibt das präparierte Gangende offen und der Stumpf chirurgisch unversorgt.

Gruppen I-IV

Bei allen Gruppen ist der venöse Abfluß des verbleibenden Restpankreas in die V. portae gerichtet. Eine Denervierung wird dagegen nur bei den Gruppen II und IV (PPxL) vorgenommen.

PPx R

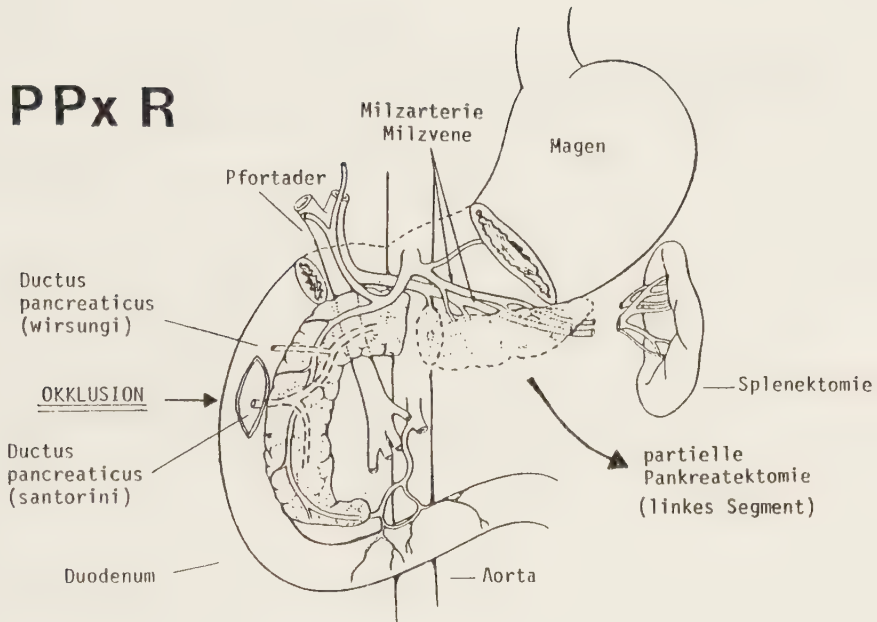


Abbildung 1:

Operationsschema für Gruppe I, PPxR-Lig.

und Gruppe III, PPxR-F

PPx L

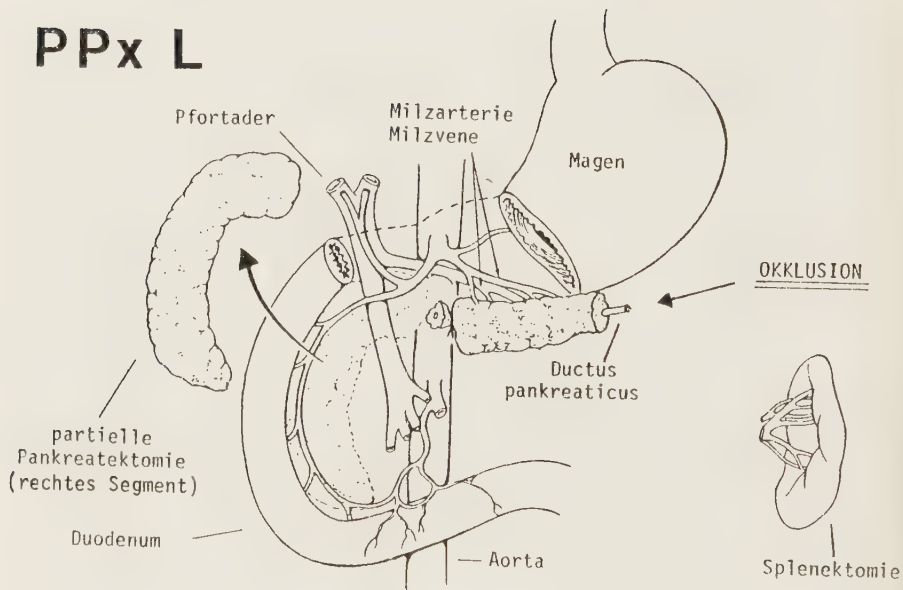


Abbildung 2:

Operationsschema für Gruppe II, PPxL-E

und Gruppe IV, PPxL-F

3.3.5.6. Postoperative Therapie

In den ersten drei bis fünf Tagen post operationem wird eine Infusionstherapie mit Ringer-Lactat-Lösung durchgeführt (35 ml/kg/d), dem je nach Allgemeinbefinden Glucose, Vit. B-Präparate (Polybion®; Merck) und Analgetica (Novalgin®; Hoechst, Tramal®; Grünenthal) zugesetzt sind.

Während der Operation erhalten die Hunde 1 g Cephalosporin (Cefobis®; Pfizer) intravenös als Kurzinfusion, des weiteren 2 ml Tardomyocel comp. III® (Bayer) pro 10 kg subcutan appliziert. Diese Behandlung wird beim Auftreten von Fieber wiederholt.

Es werden täglich Puls, Atmung und Temperatur sowie Kot- und Urinabsatz kontrolliert.

Weitere therapeutische Maßnahmen richten sich nach den Bedürfnissen der Patienten und allgemeinen veterinärmedizinischen Aspekten.

Den Hunden wird ab dem ersten postoperativen Tag Futter und Wasser angeboten. Dem Futter ist ca. 6 g Pankreatin (Pankreon®; Kali Chemie) für jedes Tier zugemischt.

3.3.5.7. Probennahme und Probenverarbeitung

3.3.5.7.1. Glucose

Die Bestimmung erfolgt aus enteiweißtem Vollblut; dazu werden 0.1 ml Vollblut mit 1 ml einer 1.6 % Uranylacetat-Lösung als Enteiweißungsmittel gemischt und anschließend bei 3000 U/min. zwischen 0°C und + 4°C 10 Minuten zentrifugiert. Die Glucose wird aus dem Überstand bestimmt.

3.3.5.7.2. Insulin

Wegen labortechnischer und personeller Umstellungen wird Insulin bei Gruppe I und II aus Plasma, bei Gruppe III und IV aus Serum bestimmt. Um die Vergleichbarkeit beider Methoden zu überprüfen, wird bei den Belastungstests der Tiere der Kontrollgruppe sowohl Plasma als auch Serum zur Insulinbestimmung gegeben.

1. Gruppe I und II

In einem EDTA-Röhrchen (10 mg EDTA-Na₂ als Antikoagulans) werden 0.4 ml einer Aprotininlösung mit 5000 KIE/ml und 4 ml Blut gemischt, in Eiswasser gekühlt und bei 0-4°C 10 Minuten bei 3000 U/min zentrifugiert. Der Überstand wird abpipettiert und bis zur Bestimmung bei -20°C eingefroren.

2. Gruppe III und IV

Man läßt 4 ml Blut in einem Serumröhrchen bei Raumtemperatur gerinnen; Zentrifugieren und weitere Behandlung findet wie unter 1. beschrieben statt.

3.3.5.7.3. Glucagon

Die Bestimmung erfolgt aus dem Plasma. Proben der Gruppen I und II werden wie unter 1. (Insulin) behandelt, für die Gruppen III und IV werden 75 µl einer Aprotininlösung mit 20 000 KIE/ml in ein EDTA-Röhrchen pipettiert und 3 ml Blut zugegeben. Auch diese Proben werden in Eiswasser gekühlt, zentrifugiert, abpipettiert und eingefroren.

3.3.5.7.4. Übrige Blutparameter

Zur Bestimmung von α -Amylase, Lipase, der Leberenzyme Elektrolyte und Nierenwerte werden ca. 5 ml Vollblut aus der V. cephalica antebrachii entnommen und in ein Serumröhrchen gegeben.

3.3.5.8. Bestimmungsmethoden

3.3.5.8.1. Glucose

Für die Bestimmung der Glucose wird eine enzymatische Methode angewandt (Gluc DH₂ Methode, Merck diagnostica, Best. Nr. 14055)

Dabei wird Glucose durch das Enzym Glucose-Dehydrogenase zu Gluconolacton oxidiert, bei gleichzeitiger Reduktion von NAD zu NADH.

Die zugesetzte Mutorotase beschleunigt die Reaktion, indem sie verschiedene vorliegende Glucose-Epimere in β -D-Glucose überführt, die dann spezifisch mit Glucose-Dehydrogenase reagiert.

Die Menge des gebildeten NADH verhält sich proportional zur Glucosemenge und kann photometrisch bei Wellenlänge 365 nm (UV-Bereich) gemessen werden.

Über einen Umrechnungsfaktor erhält man die gesuchte Glucosekonzentration in mg/dl.

Für die Umrechnung in mmol/l wird die ermittelte Glucosekonzentration (mg/dl) mit dem Faktor 0.0555 multipliziert.

3.3.5.8.2. Radioimmunoassay

Allgemeines:

Insulin und Glucagon werden mit einem Radioimmunoassay bestimmt. Diesem liegt folgendes Prinzip zugrunde:

Radioaktiv markiertes (Testinsulin bzw. -glucagon) und nicht markiertes (zu messende Probe) Hormon konkurrieren um die Bindungsstellen eines spezifischen Antiinsulin- oder Antiglucagon -Antikörpers (13).

Inkubiert man z.B. Radioinsulin, Anti-Insulin-Antikörper und zu messendes nicht markiertes Insulin, so bilden sich Antigen-Antikörper-Komplexe mit beiden Insulinen. Da die Konzentration des eingesetzten Radioinsulins bekannt ist, kann dessen prozentuale Verdrängung durch unmarkiertes Insulin von den Antikörper- Bindungsstellen in einer Abnahme der Radioaktivität gemessen werden. Von daher schließt man auf die Konzentration des nicht markierten Insulins.

Das gleiche Prinzip gilt für die Glucagonbestimmung.

Jede Meßprobe und die Standards werden in einem dreifachen Ansatz bestimmt.
Für jeden Bestimmungsansatz muß eine Standarddeichkurve erstellt werden, um die 100 %-Grenze des radioaktiv markierten Hormons und damit die untere Nachweisgrenze für nicht markiertes Hormon festzulegen.

Zunächst wird die totale Radioaktivität eines Assays gemessen; der 0-Standard (100 %-Bindung radioaktiven Hormons) und die unspezifische Bindung (Puffer, mit radioaktivem Hormon versetzt) ermittelt. Letztere sowie der dreifache Variationskoeffizient des 0-Standards werden vom 0-Standard abgezogen. Damit ist die 100 % - Bindungsgrenze des radioaktiv markierten Hormons festgelegt.
Über weitere Standards einer Verdünnungsreihe wird die Eichkurve erstellt, an der die prozentuale Bindung des radioaktiven Hormons bei verschiedenen Konzentrationen abgelesen werden kann.

Da die Standards aus Human-Serum gewonnen werden, sind die absoluten Insulin- und Glucagonwerte der Meßproben von Hunden nicht unbedingt zutreffend, relativ betrachtet jedoch untereinander vergleichbar.

3.3.5.8.2.1. Insulin

(Sorin Biomedica, SB-INSI 1)

Spezifisches Anti-Insulin wird aus dem Blut immunisierter Meerschweinchen gewonnen.
Ein zugesetzter Anti- Meerschweinchen-Antikörper vom Kaninchen bildet mit diesem Anti-Insulin ein Vorpräzipitat, welches eine bessere Ausfällung der Antigen-Antikörper-Komplexe gewährleistet.

Radioaktives Insulin ist mit dem langlebigen Jod¹²⁵ Isotop markiert (Halbwertszeit 60 Tage).

Das Vorpräzipitat wird nun mit Radioinsulin und nicht markiertem Insulin inkubiert, wobei sich eine stabile Gleichgewichtslage zwischen gebundenem und freiem Insulin einstellt. Das freie Insulin muß daraufhin von dem gebundenen abgetrennt werden; dieses erfolgt durch Mikrofiltration.

Die Aktivität des im Filter verbliebenen gebundenen Radioinsulins wird im Gamma-Counter gemessen und von diesem Wert aus die Konzentration des Insulins in der Meßprobe errechnet.

3.3.5.8.2.2. Glucagon

(Serono Diagnostics, Glucagon Code 10904)

Das Anti-Glucagon-Serum wird vom Kaninchen gewonnen. Iod¹²⁵ markiertes Glucagon stellt das Antigen dar. Als Carrier-Serum dient Rinder-Gammaglobulin. Dieses erhöht bei der Ausfällung der Antigen-Antikörperkomplexe mit Propylenglycol die Menge des Präzipitates. Die Trennung von freiem und gebundenem Glucagon erfolgt durch Abzentrifugieren des Präzipitats.

3.3.5.8.3. Übrige Blutparameter

Pankreasenzyme: Amylasekonzentrationen im Serum werden über eine Substratbestimmung mit Maltotetraose gemessen. Serumlipase wird durch Trioleinspaltung, die im UV-Bereich in einer Trübungsabnahme gemessen wird, bestimmt.

Nierenwerte: Harnstoff wird mit der DAM-Methode bestimmt. Creatinin mit der Methode nach Jaffe.

Leberwerte: Die Leberenzyme Alkalische Phosphatase, Alanin-Aminotransferase und Aspartat-Aminotransferase werden nach optimierten Standardmethoden der Gesellschaft für Klinische Chemie bestimmt.¹

3.3.5.9. Belastungstests

Für die Belastungstests wird den Hunden ein Venenkatheter in die V. saphena lat. gelegt. Die Injektion von Glucose erfolgt über die V. cephalica antebrachii einer Vordergliedmaße. Argininhydrochlorid wird über einen Infusomaten verabreicht. Pro Meßzeit werden ca. 8 ml Blut aus dem Katheter entnommen, der anschließend mit physiologischer Kochsalzlösung gespült wird. Vor Beginn der Tests wird zusätzlich eine Blutprobe zur Bestimmung von Amylase und Lipase genommen.

¹ An dieser Stelle möchte ich mich beim Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie der Technischen Universität München (Direktor: Prof. Dr. A. Oberdorfer) für die Durchführung der Blutparameterbestimmungen bedanken.

3.3.5.9.1. Argininbelastungstest

Für den Argininbelastungstest 10 Tage post op. wird zunächst eine Baseline bei -20, -10 und 0 Minuten angelegt, um physiologische Sekretionsschwankungen der A- und B-Zellen zu bestimmen. Ab der Minute 0 wird Argininhydrochlorid als 6-prozentige Lösung in einer Dosierung von 11.7 mg/kg/min infundiert. Weitere Blutentnahmen folgen bei 5, 10, 20, 30 und 40 Minuten. Bestimmt werden Glucose, Insulin und Glucagon.

3.3.5.9.2. Intravenöse Glucosetoleranztests (GTT i.v.)

Intravenöse Glucosetoleranztests werden nach 2, 4 und 12 Wochen durchgeführt.

Zunächst wird eine Nüchternprobe entnommen (0 Min.), dann 50-prozentige Glucoselösung innerhalb von 30 sec. in einer Dosierung von 0.5 g/kg injiziert. Die Blutentnahmen erfolgen bei 1, 3, 5, 10, 20, 30, 60, 90, 120, und 180 Minuten.

Zur Bestimmung kommen Glucose und Insulin.

3.3.5.9.3. Oraler Glucosetoleranztest (GTT oral)

Der orale Glucosetoleranztest findet 8 Wochen post operationem statt.

Die Hunde erhalten 1.5 g Glucose/kg als 50-prozentige Lösung innerhalb von 2 Minuten oral verabreicht.

Blutproben werden vor Belastung und zu den Zeiten 5, 10, 20, 30, 60, 90, 120 und 180 Minuten nach Glucosebelastung entnommen.

3.3.5.10. Sektion und histologische Probennahme

Nach Ende des Versuchszeitraumes (3 Monate post op.) werden die Hunde mit einer Überdosis Pentobarbital (Narcoren®; Iffa Merieux) euthanasiert und seziiert. Dabei wird insbesondere die Umgebung des Pankreas auf etwaige vorhandene Verklebungen und Reaktionen des umliegenden Gewebes untersucht. Das Organ selbst wird nach Form, Farbe, Größe und Konsistenz beurteilt.

Gewebeproben werden von sämtlichen Hunden bei der Sektion entnommen. Dazu wird das Pankreas lamelliert und

makroskopisch beurteilt.

Für die Lichtmikroskopie werden entsprechende Gewebeprobe in 6 % Formalin fixiert, in Paraffin eingebettet und Schnitte von 5 μ m Schichtdicke angefertigt. Als Färbemethoden werden angewandt:

- Doppelfärbung mit Hämalun (Kernfärbung) und Eosin (Plasmafärbung) (69)
- Trichromfärbung nach Masson-Goldner (30)
- Elastica-van-Gieson Färbung (69)
- Kombinierte Elastica-Ladewig-Färbung (45)

3.3.6. Statistische Berechnung

Von der Bewertung werden zwei Hunde der Gruppe I und je ein Hund der Gruppen III und IV wegen versuchstechnisch bedingter Fehler ausgeschlossen (s. Kap. 4.6.1. und 3.3.5.1.2.2.).

Eine Einbeziehung dieser Tiere in die statistische Auswertung würde die Ergebnisse verfälschen.

In Gruppe I verbleiben dadurch nur mehr drei auswertbare Hunde, was die statistische Aussagefähigkeit der Ergebnisse einschränkt.

Alle Meßwerte werden als Mittelwerte mit Standardabweichung (SD) aus einer Grundgesamtheit und Standardfehler (SEM) berechnet.

Zur Berechnung von Signifikanzen wird der Test von Wilcoxon, Mann und Whitney zum Vergleich unabhängiger Stichproben angewandt.

Die Signifikanz gibt die Wahrscheinlichkeit der Unabhängigkeit verschiedener Maßnahmen auf Unterschiede in den Versuchsergebnissen an. Die Grenze wird bei $p \leq 0.05$ festgelegt.

K- Wert:

Für die intravenösen Glucosetoleranztests wird jeweils ein K-Wert berechnet. Dieser basiert auf sämtlichen Glucosewerten vom Spitzenwert bei Minute 1 bis zu dem 30-Minuten-Wert. Zwischen diesen nimmt der Glucoseabfall, halblogarithmisch aufgetragen, einen nahezu linearen Verlauf.

Der K-Wert zeigt den prozentualen Abfall der Blutglucose pro Minute für ein gesetztes Zeitintervall an und ist somit ein Beurteilungsmaßstab für die endokrine Funktion des Pankreas (51,59).

Wegen des andersartigen Verlaufs der Kurve beim oralen Glucosetoleranztest ist eine Berechnung des K-Wertes hier nicht sinnvoll.

Nach Intensivtherapie bessert sich das Allgemeinbefinden in der zweiten Woche, bis zur vierten Woche normalisieren sich die Leberwerte, und es treten keine weiteren Komplikationen auf.

Die restlichen Hunde der Gruppe zeigen eine problemlose Rekonvaleszenz ab dem ersten Tag post operationem.

Gruppe IV, PPxL-F

n = 6

Partielle Pankreatektomie, Erhaltung des linken Anteils, Okklusion der Pankreasgänge mit Fibrinkleber

Ein Hund wird wegen akuter Niereninsuffizienz am 5. postoperativen Tag euthanasiert. (Harnstoff-N: 270 mg/dl, Creatinin: 18.3 mg/dl)

Bei zwei Hunden tritt ein Ascites auf, der eine Intensivtherapie erforderlich macht. Eines dieser Tiere zeigt in der ersten Woche erhöhte Temperatur (39.5°C) und Erbrechen. Am 11. Tag werden bei ihm systolische und diastolische Nebengeräusche am Herzen festgestellt. Diese bleiben bis zum Ende des Versuchszeitraumes unverändert bestehen und beeinträchtigen die Rekonvaleszenz und das Allgemeinbefinden des Hundes nicht.

Ein Hund weist anfängliche Mattigkeit und erhöhte Temperatur auf.

Ein weiterer Hund zeigt Wundheilungsstörungen mit ständiger starker Exsudation aus dem Wundgebiet. Am 13. Tag platzt die Wunde auf und Dünndarmschlingen fallen vor. Nach Reponieren des Darms, Anfrischen der Wundränder und Einnähen eines Vicryl - Verstärkungsnetzes zwischen die Bauchmuskelschichten erholt sich der Hund ohne weitere Komplikationen oder Störung der Wundheilung innerhalb der nächsten Tage.

Übersicht über den klinischen Verlauf der Gruppen I-IV

(Mehrfachnennungen möglich; n = Anzahl der Hunde)

	Ausfälle	ohne Komplika- tionen	postoperative Komplikationen	
			frühe	späte
Gruppe I PPxR-Lig. n = 5	keine	(2)	erhöhte Tem- peratur (1) Erbrechen (2) Inappetenz (2)	keine
Gruppe II PPxL-E n = 6	(1) intraop. Verbluten	(2)	erhöhte Tem- peratur (1) Fieber (1) Erbrechen (2) Inappetenz (1)	keine
Gruppe III PPxR-F n = 6	keine	(4)	erhöhte Tem- peratur (1) Erbrechen (1) Ascites (1) Inappetenz (1)	keine
Gruppe IV PPxL-F n = 6	(1) akutes Nieren- versagen	(2)	erhöhte Tem- peratur (2) Erbrechen (1) Ascites (2) Platzbauch (1)	keine

Tabelle 2

4.2. Pankreasenzyme

Das Verhalten der Pankreasenzyme Amylase und Lipase ist bei allen Gruppen durch einen postoperativen Anstieg, entsprechend dem Grad der Schädigung des Organs durch gruppenspezifische Behandlung bzw. unvermeidbare Manipulationen während der Operation, gekennzeichnet. Ein Wiederabsinken auf normale oder aber subnormale Werte gibt Auskunft über das Abklingen einer etwaigen Pankreatitis und weitere exokrine Aktivität des Organs.

4.2.1. Amylase

Gruppe I (PPxR-Lig.) zeigt den höchsten Amylase- Anstieg und erreicht den Peak am 2. postoperativen Tag mit 3196 U/l (± 1208.2 SEM).

Auch Gruppe II (PPxL-E) und Gruppe III (PPxR-F) erreichen ihr Maximum am 2. Tag: Gruppe II 1572.5 U/l (± 168.4 SEM), Gruppe III 1420.2 U/l (± 337.7 SEM).

Bei Gruppe IV (PPxL-F) liegt der Gipfel am 3. Tag bei 2075.5 U/l (± 441.5 SEM).

Die Werte kehren bei allen Gruppen innerhalb 14 Tagen zur Norm zurück, sinken aber noch weiter.

Eine Ausnahme bildet die Gruppe III (PPxR-F), die im folgenden Versuchszeitraum zweimal Werte von über 400 U/l aufweist und die Amylase - im Gegensatz zu den anderen Gruppen - nicht unter 300 U/l fällt.

Eine Signifikanz ist allerdings lediglich am Tag 77 zwischen Gruppe III und Gruppe IV feststellbar.

Gruppe I (PPxR-Lig.) zeigt ab dem 6. Tag Schwankungen im kontinuierlichen Abfall. Ein zweiter Peak von 1225 U/l (± 724.1 SEM) wird am 10. Tag erreicht, verursacht durch den Anstieg des Amylasewertes eines einzelnen Hundes auf 3340 U/l.

In Gruppe II (PPxL-E) sinken die Werte vom 2. zum 3. Tag nur geringfügig ab und bilden so ein kleines Plateau, um dann kontinuierlich mit geringen Schwankungen abzusinken.

Gruppe III (PPxR-F) zeigt den steilsten Abfall der Amylasewerte und hat den niedrigsten Peak des Amylaseanstiegs. Innerhalb der ersten 14 Tage pendeln sich die Werte auf niedrigerem Niveau als bei den übrigen Gruppen ein, um in dem Zeitraum danach jedoch deren Amylasewerte zu übersteigen und auf höheren Konzentrationen zu halten.

Gruppe IV (PPxL-F) weist den zweithöchsten Spitzenwert auf und den langsamsten Verlauf im Abfall der Amylasewerte. Auch liegt der Wert am 14. Tag noch über 400 U/l, im Gegensatz zu den anderen Gruppen. Im weiteren Verlauf gleichen sich die Konzentrationen jedoch denen der Gruppen I und II an. Ein zweiter Peak am 11. Tag bei 930 U/l (± 375.6 SEM) wird durch den Anstieg von 1430 auf 2230 U/l bei einem Hund bewirkt.

Signifikanzen zeigen sich zum Nachwert, vom 4.-7. Tag und am 10. Tag zwischen Gruppe II und IV, vom 5.-7. Tag, am 9., 10., und 77. Tag zwischen Gruppe II und IV.

4.2.2. Tiere außerhalb der statistischen Wertung

Gruppe I, PPxR-Lig. (2 Tiere ausgeschlossen, s.Kap. 4.6.1.)

Während einer der beiden Hunde einen Peak von 3670 U/l am 2. Tag aufweist und die Amylase schon am 8. postoperativen Tag unter 400 U/l fällt, steigt bei dem anderen Tier die Amylase am 3. Tag auf 8313 U/l an und sinkt erst am 28. Tag auf 425 U/l ab. Im übrigen Verlauf zeigen beide Hunde höhere Amylasewerte als die anderen Tiere der Gruppe I ($411 \text{ U/l} \pm 20.9 \text{ SEM}$)

Gruppe III, PPxR-F (1 Tier ausgeschlossen, s. Kap. 3.3.5.1.2.2.)

Der höchste Amylasewert wird am 2. postoperativen Tag mit 670 U/l erreicht, sinkt bis zum 6. Tag auf 402 U/l ab und pendelt sich im weiteren Verlauf bei 401 U/l ($\pm 12.3 \text{ SEM}$) ein.

Gruppe IV, PPxL-F (1 Tier ausgeschlossen, s. Kap. 3.3.5.1.2.2.)

Der Peak liegt am 2. postoperativen Tag bei 2175 U/l und damit höher als der Durchschnittsgipfel der Gruppe. Unter 400 U/l sinkt die Amylase erst am 28. Tag, und gleicht sich dann den Werten der Gruppe IV an ($253.4 \text{ U/l} \pm 18.8 \text{ SEM}$).

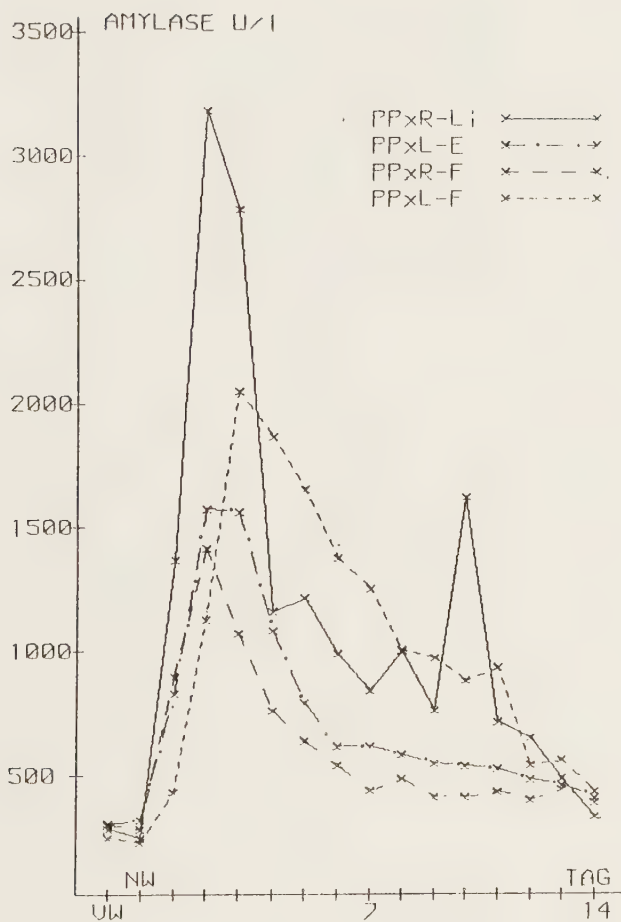


Abbildung 3: Amylasespiegel der ersten 14 Tage post op.

Tag	PPxR-I ig. AMYLASE n= 3			FPxL-E AMYLASE n= 5		
	U/I	SD	SEM	U/I	SD	SEM
NW	270	64	37	388	64	22
1	270	64	37	113	55	16
2	270	64	37	243	26	11
3	270	64	37	243	26	11
4	270	64	37	243	26	11
5	270	64	37	243	26	11
6	270	64	37	243	26	11
7	270	64	37	243	26	11
8	270	64	37	243	26	11
9	270	64	37	243	26	11
10	270	64	37	243	26	11
11	270	64	37	243	26	11
12	270	64	37	243	26	11
13	270	64	37	243	26	11
14	270	64	37	243	26	11
15	270	64	37	243	26	11
16	270	64	37	243	26	11
17	270	64	37	243	26	11
18	270	64	37	243	26	11
19	270	64	37	243	26	11
20	270	64	37	243	26	11
21	270	64	37	243	26	11
22	270	64	37	243	26	11
23	270	64	37	243	26	11
24	270	64	37	243	26	11
25	270	64	37	243	26	11
26	270	64	37	243	26	11
27	270	64	37	243	26	11
28	270	64	37	243	26	11
29	270	64	37	243	26	11
30	270	64	37	243	26	11
31	270	64	37	243	26	11
32	270	64	37	243	26	11
33	270	64	37	243	26	11
34	270	64	37	243	26	11
35	270	64	37	243	26	11
36	270	64	37	243	26	11
37	270	64	37	243	26	11
38	270	64	37	243	26	11
39	270	64	37	243	26	11
40	270	64	37	243	26	11
41	270	64	37	243	26	11
42	270	64	37	243	26	11
43	270	64	37	243	26	11
44	270	64	37	243	26	11
45	270	64	37	243	26	11
46	270	64	37	243	26	11
47	270	64	37	243	26	11
48	270	64	37	243	26	11
49	270	64	37	243	26	11
50	270	64	37	243	26	11
51	270	64	37	243	26	11
52	270	64	37	243	26	11
53	270	64	37	243	26	11
54	270	64	37	243	26	11
55	270	64	37	243	26	11
56	270	64	37	243	26	11
57	270	64	37	243	26	11
58	270	64	37	243	26	11
59	270	64	37	243	26	11
60	270	64	37	243	26	11
61	270	64	37	243	26	11
62	270	64	37	243	26	11
63	270	64	37	243	26	11
64	270	64	37	243	26	11

Tag	PPxR-F AMYLASE n= 5			PPxL-F AMYLASE n= 4		
	U/I	SD	SEM	U/I	SD	SEM
NW	292	54	24	272	39	19
1	292	54	24	272	39	19
2	292	54	24	272	39	19
3	292	54	24	272	39	19
4	292	54	24	272	39	19
5	292	54	24	272	39	19
6	292	54	24	272	39	19
7	292	54	24	272	39	19
8	292	54	24	272	39	19
9	292	54	24	272	39	19
10	292	54	24	272	39	19
11	292	54	24	272	39	19
12	292	54	24	272	39	19
13	292	54	24	272	39	19
14	292	54	24	272	39	19
15	292	54	24	272	39	19
16	292	54	24	272	39	19
17	292	54	24	272	39	19
18	292	54	24	272	39	19
19	292	54	24	272	39	19
20	292	54	24	272	39	19
21	292	54	24	272	39	19
22	292	54	24	272	39	19
23	292	54	24	272	39	19
24	292	54	24	272	39	19
25	292	54	24	272	39	19
26	292	54	24	272	39	19
27	292	54	24	272	39	19
28	292	54	24	272	39	19
29	292	54	24	272	39	19
30	292	54	24	272	39	19
31	292	54	24	272	39	19
32	292	54	24	272	39	19
33	292	54	24	272	39	19
34	292	54	24	272	39	19
35	292	54	24	272	39	19
36	292	54	24	272	39	19
37	292	54	24	272	39	19
38	292	54	24	272	39	19
39	292	54	24	272	39	19
40	292	54	24	272	39	19
41	292	54	24	272	39	19
42	292	54	24	272	39	19
43	292	54	24	272	39	19
44	292	54	24	272	39	19
45	292	54	24	272	39	19
46	292	54	24	272	39	19
47	292	54	24	272	39	19
48	292	54	24	272	39	19
49	292	54	24	272	39	19
50	292	54	24	272	39	19
51	292	54	24	272	39	19
52	292	54	24	272	39	19
53	292	54	24	272	39	19
54	292	54	24	272	39	19
55	292	54	24	272	39	19
56	292	54	24	272	39	19
57	292	54	24	272	39	19
58	292	54	24	272	39	19
59	292	54	24	272	39	19
60	292	54	24	272	39	19
61	292	54	24	272	39	19
62	292	54	24	272	39	19
63	292	54	24	272	39	19
64	292	54	24	272	39	19

Signifikanzen: $p \leq 0.05$

a = Gr. II mit Gr. III

b = Gr. III mit Gr. IV

c = Gr. II mit Gr. IV

NW: c Tag 7: c, b

Tag 4: c Tag 9: b

Tag 5: c, b Tag 10: a, b

Tag 6: c, b Tag 77: b

Tabelle 3: Amylasespiegel

4.2.3. Lipase

Die Lipasewerte aller Gruppen steigen schon zum Nachwert (unmittelbar nach der Operation) geringfügig an und erreichen ihren Peak am 3. Tag (Gruppe I und II), am 2. Tag (Gruppe III) und am 4. Tag (Gruppe IV). Bei Gruppe I (PPxR-Lig.) steigt der Wert auf 10117.3 U/l ($\pm$ 3115.4 SEM), fällt dann rapide und zeigt weitere Peaks am 5. Tag (4607 U/l $\pm$ 2129.5 SEM), am 7. Tag (6380.3 U/l $\pm$ 4316.2 SEM) und am 12. Tag (3363.6 U/l $\pm$ 2284.5 SEM). Die hohen Standardabweichungen und -fehler weisen auf Abweichungen oder hohen Lipaseanstieg einzelner Tiere zu diesen Zeitpunkten hin. Am 14. Tag ist die obere Grenze des Normalbereichs wieder erreicht und die Werte sinken weiter, bis am 84. Tag der tiefste Punkt bei 11 U/l ($\pm$ 3 SEM) liegt.

Gruppe II (PPxL-E) zeigt am 3. postoperativen Tag einen Maximalwert von 4475.8 U/l ($\pm$ 1769.4 SEM) und darauffolgend einen kontinuierlichen Abfall deutlich unter die Normgrenze bis zum 10. Tag (228.2 U/l $\pm$ 162.3 SEM). Ein Wiederanheben des Mittelwertes am 12. Tag wird durch den Anstieg der Lipase eines Hundes von 21 auf 1150 U/l verursacht, die jedoch schon am nächsten Tag wieder auf 27 U/l abfällt. Der gleiche Hund zeigt am 84. Tag eine Lipasekonzentration von 925 U/l, was eine erneute Erhöhung des Mittelwertes auf 195.4 U/l ($\pm$ 163.1 SEM) zur Folge hat. Der tiefste erreichte Wert liegt bei 19.4 U/l ($\pm$ 7.4 SEM) am 70. Tag.

Bei Gruppe III (PPxR-F) wird der höchste Serumlipase-Wert am 2. postoperativen Tag gemessen (6788 U/l $\pm$ 1199.3 SEM) und übersteigt damit - im Unterschied zu den Amylasekonzentrationen - den Peak der Gruppe II (PPxL-E). Am 9. Tag liegt der Lipasewert wieder im Normalbereich (146.4 U/l $\pm$ 44.1 SEM). Am 35. Tag fällt eine Lipasekonzentration von 358 U/l ($\pm$ 271 SEM) auf, während die Werte zu allen anderen Meßzeitpunkten unter 100 U/l liegen. Die niedrigste Lipasekonzentration beträgt 21 U/l ($\pm$ 3.9 SEM).

Gruppe IV (PPxL-F) weist die höchsten Lipasewerte der vier Gruppen auf. Der erste Peak liegt bei 12520 U/l ($\pm$ 4148 SEM) am 4. Tag, der zweite am 11. Tag bei 24809.5 U/l ($\pm$ 12379.9 SEM). Der hohe Standardfehler und die hohe Standardabweichung sind darauf zurückzuführen, daß die Werte bei zwei Hunden bei 459 bzw. 29 U/l liegen, während die anderen

zwei Hunde extreme Anstiege von 7700 auf 45000 U/l und 7400 auf 53700 U/l erfahren. Am folgenden Tag sinkt die Lipasekonzentration wieder auf 4487 U/l und 3609 U/l ab.

Ein signifikanter Unterschied zu anderen Gruppen am 11. Tag ergibt sich trotz des hohen Anstiegs wegen der gleichzeitig hohen Standardabweichung nicht.

Am 14. Tag liegt der Mittelwert noch bei 1138.2 U/l (± 617.6 SEM): bis zum 21. Tag ist er in den physiologischen Bereich abgesunken (186.2 U/l ± 105.3 SEM). Zu den letzten vier Meßzeitpunkten des Versuchszeitraumes befinden sich die Serumlipasewerte bei allen Tieren übereinstimmend entweder an der Grenze der Nachweisbarkeit (= 5 U/l) oder unterhalb dieser.

Signifikanzen zeigen sich vom 5. -8. Tag zwischen Gruppe II (PPxL-E) und Gruppe IV (PPxL-F), am 5., 7., 8., und 12. Tag zwischen Gruppe III (PPxR-F) und Gruppe IV, und am 10. Tag zwischen Gruppe I (PPxR-Lig.) und Gruppe IV.

4.2.4. Tiere außerhalb der statistischen Wertung

Die Lipasekonzentration der zwei Tiere (s. Kap.4.6.1.) der Gruppe I (PPxR-Lig.) steigen auf 3495 U/l am 2. Tag bzw. 20450 U/l am 6. Tag an. In den Normalbereich fallen die Werte am 10. bzw. 11. Tag (309 und 201 U/l). Im weiteren Verlauf zeigen sich keine Unterschiede zu den übrigen Tieren der Gruppe. Die Tiefstwerte liegen bei 5 und 9 U/l.

Gruppe III, PPxR-F (1 Tier ausgeschlossen, s.3.3.5.1.2.2.)

Werte oberhalb der physiologischen Grenze werden nur am 1., 2. und 7. Tag erreicht (422, 612 und 3200 U/l), im übrigen liegen die Lipasekonzentrationen im Normalbereich, und ab dem 8. Tag konstant unter 100 U/l.

Gruppe IV, PPxL-F (1 Tier ausgeschlossen, s.3.3.5.1.2.2.)

Nach einem stufenweisen Anstieg auf 2550 U/l am 2. Tag sinken die Lipasewerte kontinuierlich und erreichen den Normalbereich am 8. Tag (243 U/l). Früher als bei den anderen Tieren der Gruppe stagniert die Lipasekonzentration ab der 6. Woche bei 5 U/l oder liegt noch unterhalb der Nachweisgrenze.

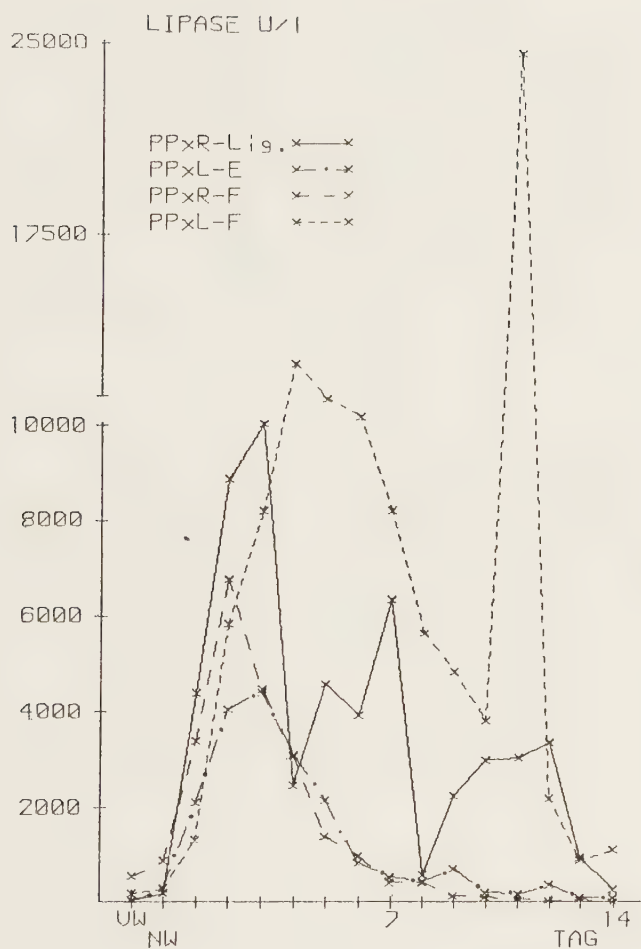


Abbildung 4: Lipasespiegel der ersten 14 Tage post op.

Tag	PPxR-Lig. LIPASE			PPxL-E LIPASE		
	U/I	SD	SEM	U/I	SD	SEM
UW	64	12	19	35	24	15
NW	44	15	9	10	12	2
1	44	15	9	10	12	2
2	44	15	9	10	12	2
3	44	15	9	10	12	2
4	44	15	9	10	12	2
5	44	15	9	10	12	2
6	44	15	9	10	12	2
7	44	15	9	10	12	2
8	44	15	9	10	12	2
9	44	15	9	10	12	2
10	44	15	9	10	12	2
11	44	15	9	10	12	2
12	44	15	9	10	12	2
13	44	15	9	10	12	2
14	44	15	9	10	12	2
15	44	15	9	10	12	2
16	44	15	9	10	12	2
17	44	15	9	10	12	2
18	44	15	9	10	12	2
19	44	15	9	10	12	2
20	44	15	9	10	12	2
21	44	15	9	10	12	2
22	44	15	9	10	12	2
23	44	15	9	10	12	2
24	44	15	9	10	12	2
25	44	15	9	10	12	2
26	44	15	9	10	12	2
27	44	15	9	10	12	2
28	44	15	9	10	12	2
29	44	15	9	10	12	2
30	44	15	9	10	12	2
31	44	15	9	10	12	2
32	44	15	9	10	12	2
33	44	15	9	10	12	2
34	44	15	9	10	12	2
35	44	15	9	10	12	2
36	44	15	9	10	12	2
37	44	15	9	10	12	2
38	44	15	9	10	12	2
39	44	15	9	10	12	2
40	44	15	9	10	12	2
41	44	15	9	10	12	2
42	44	15	9	10	12	2
43	44	15	9	10	12	2
44	44	15	9	10	12	2
45	44	15	9	10	12	2
46	44	15	9	10	12	2
47	44	15	9	10	12	2
48	44	15	9	10	12	2
49	44	15	9	10	12	2
50	44	15	9	10	12	2
51	44	15	9	10	12	2
52	44	15	9	10	12	2
53	44	15	9	10	12	2
54	44	15	9	10	12	2
55	44	15	9	10	12	2
56	44	15	9	10	12	2
57	44	15	9	10	12	2
58	44	15	9	10	12	2
59	44	15	9	10	12	2
60	44	15	9	10	12	2
61	44	15	9	10	12	2
62	44	15	9	10	12	2
63	44	15	9	10	12	2
64	44	15	9	10	12	2

Tag	PPxR-F LIPASE			PPxL-F LIPASE		
	U/I	SD	SEM	U/I	SD	SEM
UW	56	18	48	205	78	35
NW	44	15	9	10	12	2
1	44	15	9	10	12	2
2	44	15	9	10	12	2
3	44	15	9	10	12	2
4	44	15	9	10	12	2
5	44	15	9	10	12	2
6	44	15	9	10	12	2
7	44	15	9	10	12	2
8	44	15	9	10	12	2
9	44	15	9	10	12	2
10	44	15	9	10	12	2
11	44	15	9	10	12	2
12	44	15	9	10	12	2
13	44	15	9	10	12	2
14	44	15	9	10	12	2
15	44	15	9	10	12	2
16	44	15	9	10	12	2
17	44	15	9	10	12	2
18	44	15	9	10	12	2
19	44	15	9	10	12	2
20	44	15	9	10	12	2
21	44	15	9	10	12	2
22	44	15	9	10	12	2
23	44	15	9	10	12	2
24	44	15	9	10	12	2
25	44	15	9	10	12	2
26	44	15	9	10	12	2
27	44	15	9	10	12	2
28	44	15	9	10	12	2
29	44	15	9	10	12	2
30	44	15	9	10	12	2
31	44	15	9	10	12	2
32	44	15	9	10	12	2
33	44	15	9	10	12	2
34	44	15	9	10	12	2
35	44	15	9	10	12	2
36	44	15	9	10	12	2
37	44	15	9	10	12	2
38	44	15	9	10	12	2
39	44	15	9	10	12	2
40	44	15	9	10	12	2
41	44	15	9	10	12	2
42	44	15	9	10	12	2
43	44	15	9	10	12	2
44	44	15	9	10	12	2
45	44	15	9	10	12	2
46	44	15	9	10	12	2
47	44	15	9	10	12	2
48	44	15	9	10	12	2
49	44	15	9	10	12	2
50	44	15	9	10	12	2
51	44	15	9	10	12	2
52	44	15	9	10	12	2
53	44	15	9	10	12	2
54	44	15	9	10	12	2
55	44	15	9	10	12	2
56	44	15	9	10	12	2
57	44	15	9	10	12	2
58	44	15	9	10	12	2
59	44	15	9	10	12	2
60	44	15	9	10	12	2
61	44	15	9	10	12	2
62	44	15	9	10	12	2
63	44	15	9	10	12	2
64	44	15	9	10	12	2

Signifikanzen: $p \leq 0.05$

a = Gr. II mit Gr. III

b = Gr. III mit Gr. IV

c = Gr. II mit Gr. IV

d = Gr. I mit Gr. III

VW: c

Tag 5: b,c

Tag 6: c

Tag 7: b,c

Tag 8: b,c

Tag 10: d

Tag 12: b

Tabelle 4: Lipasespiegel

4.3. Glucosespiegel

Die täglichen sowie nach Ablauf der ersten postoperativen 14 Tage wöchentlich gemessenen Glucosespiegel zeigen keine ausgeprägten gruppenspezifischen Unterschiede. Allen Gruppen gemeinsam ist der Anstieg des Blutzuckers zum Nachwert, unmittelbar nach dem operativen Eingriff.

Gruppe I (PPxR-Lig.) weist dabei den höchsten Wert auf ($151.3 \text{ mg/dl} \pm 34.9 \text{ SEM}$) und zeigt im weiteren Verlauf größere Schwankungen als die übrigen Gruppen. Die Glucosewerte pendeln sich ab dem 1. Tag post op. bei allen Gruppen an der oberen Grenze der Normoglycämie ein und bleiben über den Versuchszeitraum in diesem Bereich. Gruppe III (PPxR-F) zeigt die niedrigsten Werte. Gruppe I (PPxR-Lig.) bleibt dabei stets oberhalb des Ausgangswertes (Vorwert) von $79.3 \text{ mg/dl} (\pm 8.7 \text{ SEM})$, während die übrigen Gruppen die Ausgangswerte zu mehreren Meßzeitpunkten unterschreiten.

4.3.1. Tiere außerhalb der statistischen Wertung

Gruppe I, PPxR-Lig. (2 Tiere ausgeschlossen, s. 4.6.1)
Die zwei Hunde der Gruppe I, die nicht in die Wertung einbezogen werden, zeigen ebenfalls zum Nachwert einen Anstieg von 70 mg/dl auf 129 mg/dl bzw. 78 mg/dl auf 112 mg/dl . Der durchschnittliche Blutzuckerspiegel über den Versuchszeitraum liegt bei $73.4 \text{ mg/dl} \pm 2.2 \text{ SEM}$ bzw. $76.2 \text{ mg/dl} \pm 3.4 \text{ SEM}$ und damit unterhalb der niedrigsten Werte der in die Statistik einbezogenen Tiere der Gruppe I.

Gruppe III, PPxR-F (1 Tier ausgeschlossen, s. 3.3.5.1.2.2.)
Zum Nachwert steigt der Blutzucker von 72 mg/dl auf 127 mg/dl an. Die durchschnittliche Konzentration, über den Versuchszeitraum gemessen, beträgt 82.3 mg/dl . Dieser Wert liegt innerhalb der Schwankungsbreite der Gruppe III.

Gruppe IV, PPxL-F (1 Tier ausgeschlossen, s. 3.3.5.1.2.2.)
Auch hier zeigt sich der Anstieg zum Nachwert: von 126 auf 136 mg/dl . Der durchschnittliche Blutzuckerwert liegt bei $79 \text{ mg/dl} (\pm 5.5 \text{ SEM})$ und damit in der Streubreite der Blutzuckerspiegel in Gruppe IV.

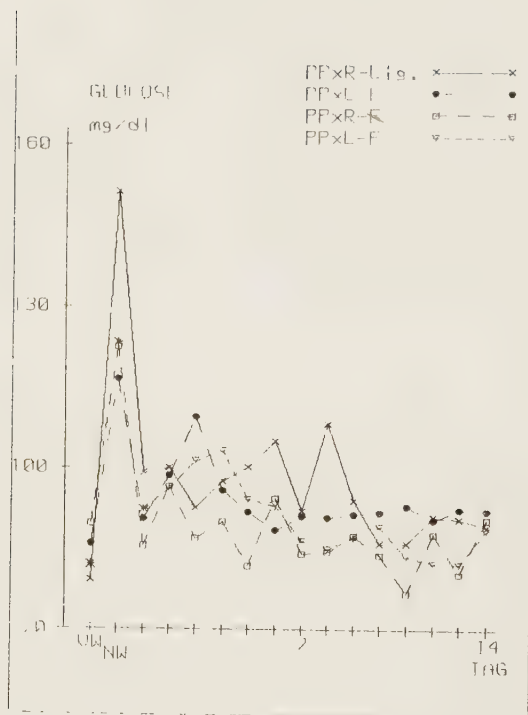


Abbildung 5: Glucosespiegel der ersten 14 Tage post op.

PPxR-Lig. GLUCOSE n = 3				PPxL-E GLUCOSE n = 5			
Tag	mg/dl	SD	SEM	mg/dl	SD	SEM	
UN	79.3	15.1	8.7	85.8	17.2	7.9	
NW	101.3	68.8	34.9	110.4	29.4	11.9	
1	100.0	100.0	11.4	100.4	11.0	11.0	
2	100.0	100.0	4.9	100.6	11.1	11.1	
3	100.0	100.0	11.9	100.4	11.1	11.1	
4	100.0	100.0	11.9	100.6	11.1	11.1	
5	100.0	100.0	11.9	100.6	11.1	11.1	
6	100.0	100.0	11.9	100.6	11.1	11.1	
7	100.0	100.0	11.9	100.6	11.1	11.1	
8	100.0	100.0	11.9	100.6	11.1	11.1	
9	100.0	100.0	11.9	100.6	11.1	11.1	
10	100.0	100.0	11.9	100.6	11.1	11.1	
11	100.0	100.0	11.9	100.6	11.1	11.1	
12	100.0	100.0	11.9	100.6	11.1	11.1	
13	100.0	100.0	11.9	100.6	11.1	11.1	
14	100.0	100.0	11.9	100.6	11.1	11.1	
15	100.0	100.0	11.9	100.6	11.1	11.1	
16	100.0	100.0	11.9	100.6	11.1	11.1	
17	100.0	100.0	11.9	100.6	11.1	11.1	
18	100.0	100.0	11.9	100.6	11.1	11.1	
19	100.0	100.0	11.9	100.6	11.1	11.1	
20	100.0	100.0	11.9	100.6	11.1	11.1	
21	100.0	100.0	11.9	100.6	11.1	11.1	
22	100.0	100.0	11.9	100.6	11.1	11.1	
23	100.0	100.0	11.9	100.6	11.1	11.1	
24	100.0	100.0	11.9	100.6	11.1	11.1	
25	100.0	100.0	11.9	100.6	11.1	11.1	
26	100.0	100.0	11.9	100.6	11.1	11.1	
27	100.0	100.0	11.9	100.6	11.1	11.1	
28	100.0	100.0	11.9	100.6	11.1	11.1	
29	100.0	100.0	11.9	100.6	11.1	11.1	
30	100.0	100.0	11.9	100.6	11.1	11.1	
31	100.0	100.0	11.9	100.6	11.1	11.1	
32	100.0	100.0	11.9	100.6	11.1	11.1	
33	100.0	100.0	11.9	100.6	11.1	11.1	
34	100.0	100.0	11.9	100.6	11.1	11.1	
35	100.0	100.0	11.9	100.6	11.1	11.1	
36	100.0	100.0	11.9	100.6	11.1	11.1	
37	100.0	100.0	11.9	100.6	11.1	11.1	
38	100.0	100.0	11.9	100.6	11.1	11.1	
39	100.0	100.0	11.9	100.6	11.1	11.1	
40	100.0	100.0	11.9	100.6	11.1	11.1	
41	100.0	100.0	11.9	100.6	11.1	11.1	
42	100.0	100.0	11.9	100.6	11.1	11.1	
43	100.0	100.0	11.9	100.6	11.1	11.1	
44	100.0	100.0	11.9	100.6	11.1	11.1	
45	100.0	100.0	11.9	100.6	11.1	11.1	
46	100.0	100.0	11.9	100.6	11.1	11.1	
47	100.0	100.0	11.9	100.6	11.1	11.1	
48	100.0	100.0	11.9	100.6	11.1	11.1	
49	100.0	100.0	11.9	100.6	11.1	11.1	
50	100.0	100.0	11.9	100.6	11.1	11.1	
51	100.0	100.0	11.9	100.6	11.1	11.1	
52	100.0	100.0	11.9	100.6	11.1	11.1	
53	100.0	100.0	11.9	100.6	11.1	11.1	
54	100.0	100.0	11.9	100.6	11.1	11.1	
55	100.0	100.0	11.9	100.6	11.1	11.1	
56	100.0	100.0	11.9	100.6	11.1	11.1	
57	100.0	100.0	11.9	100.6	11.1	11.1	
58	100.0	100.0	11.9	100.6	11.1	11.1	
59	100.0	100.0	11.9	100.6	11.1	11.1	
60	100.0	100.0	11.9	100.6	11.1	11.1	
61	100.0	100.0	11.9	100.6	11.1	11.1	
62	100.0	100.0	11.9	100.6	11.1	11.1	
63	100.0	100.0	11.9	100.6	11.1	11.1	
64	100.0	100.0	11.9	100.6	11.1	11.1	
65	100.0	100.0	11.9	100.6	11.1	11.1	
66	100.0	100.0	11.9	100.6	11.1	11.1	
67	100.0	100.0	11.9	100.6	11.1	11.1	
68	100.0	100.0	11.9	100.6	11.1	11.1	
69	100.0	100.0	11.9	100.6	11.1	11.1	
70	100.0	100.0	11.9	100.6	11.1	11.1	
71	100.0	100.0	11.9	100.6	11.1	11.1	
72	100.0	100.0	11.9	100.6	11.1	11.1	
73	100.0	100.0	11.9	100.6	11.1	11.1	
74	100.0	100.0	11.9	100.6	11.1	11.1	
75	100.0	100.0	11.9	100.6	11.1	11.1	
76	100.0	100.0	11.9	100.6	11.1	11.1	
77	100.0	100.0	11.9	100.6	11.1	11.1	
78	100.0	100.0	11.9	100.6	11.1	11.1	
79	100.0	100.0	11.9	100.6	11.1	11.1	
80	100.0	100.0	11.9	100.6	11.1	11.1	
81	100.0	100.0	11.9	100.6	11.1	11.1	
82	100.0	100.0	11.9	100.6	11.1	11.1	
83	100.0	100.0	11.9	100.6	11.1	11.1	
84	100.0	100.0	11.9	100.6	11.1	11.1	
85	100.0	100.0	11.9	100.6	11.1	11.1	
86	100.0	100.0	11.9	100.6	11.1	11.1	
87	100.0	100.0	11.9	100.6	11.1	11.1	
88	100.0	100.0	11.9	100.6	11.1	11.1	
89	100.0	100.0	11.9	100.6	11.1	11.1	
90	100.0	100.0	11.9	100.6	11.1	11.1	
91	100.0	100.0	11.9	100.6	11.1	11.1	
92	100.0	100.0	11.9	100.6	11.1	11.1	
93	100.0	100.0	11.9	100.6	11.1	11.1	
94	100.0	100.0	11.9	100.6	11.1	11.1	
95	100.0	100.0	11.9	100.6	11.1	11.1	
96	100.0	100.0	11.9	100.6	11.1	11.1	
97	100.0	100.0	11.9	100.6	11.1	11.1	
98	100.0	100.0	11.9	100.6	11.1	11.1	
99	100.0	100.0	11.9	100.6	11.1	11.1	
100	100.0	100.0	11.9	100.6	11.1	11.1	

Signifikanzen: p < 0.05 Tag 3: a, b Tag 56: b
a = Gr. II mit Gr. III Tag 28: a
b = Gr. III mit Gr. IV Tag 42: b

Tabelle 5: Glucosespiegel

4.4. Insulin- und Glucagonspiegel am Operationstag

Bei der Bewertung der Insulin- und Glucagonspiegel zu Vor- und Nachwert sind keine gruppenspezifischen Unterschiede feststellbar. Auch ändern sich die Werte vom Vorwert zum unmittelbar nach Operationsende genommenen Nachwert nur geringfügig: Die Insulinkonzentration beträgt vor der Operation $15.3 \mu\text{U/ml}$ (± 1.2 SEM), zum Nachwert $16.3 \mu\text{U/ml}$ (± 1.3 SEM). Glucagon verhält sich ähnlich. Hier liegt der Vorwert bei 37.2 pg/ml (± 7.4 SEM) und der Nachwert bei 41.7 pg/ml (± 6.3 SEM).

4.5. Belastungstests

4.5.1. Arginin-Belastungstest

4.5.1.1. Glucose

Alle Gruppen bleiben während der Argininbelastung im normoglycämischen Bereich.

Es zeigt sich zwar übereinstimmend eine Erhöhung der Blutzuckerspiegel nach Beginn der Arginin-Infusion, und die am Ende des Tests gemessenen Werte liegen - außer bei Gruppe II (PPxL-E) - über den Anfangswerten.

Diese Anstiege sind jedoch nicht signifikant, auch lassen sich zu keiner Zeit signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen feststellen.

4.5.1.2. Insulin

Unmittelbar nach Beginn der Argininbelastung (Minute 5) weisen alle Gruppen übereinstimmend einen Anstieg der Insulinkonzentrationen auf. Die Kontrolltiere zeigen dabei den höchsten Wert ($35 \mu\text{U/ml}$ ± 5.7 SEM) und unterscheiden sich signifikant von Gruppe II (PPxL-E) mit $17.7 \mu\text{U/ml}$ (± 1.5 SEM). Ein weiterer Anstieg ist in der Kontrollgruppe nach 30 Minuten zu verzeichnen ($26.9 \mu\text{U/ml}$ ± 1.8 SEM). Hier liegt die Gruppe II ebenfalls signifikant niedriger: $16.3 \mu\text{U/ml}$ (± 0.5 SEM).

Gruppe III (PPxR-F) erreicht wie die Kontrollgruppe nach 5 Minuten einen Peak ($21.6 \mu\text{U/ml}$ ± 4 SEM), während die übrigen Gruppen einen verzögerten Anstieg auf Maximalwerte zeigen. Diese werden bei Gruppe I (PPxR-Lig.) und Gruppe IV (PPxL-F) zur 20. Minute gemessen ($19.6 \mu\text{U/ml}$

± 2.8 SEM und $19.6 \mu\text{U/ml} \pm 1.1$ SEM), bei Gruppe II (PPxL-E) zur 10. Minute ($23.3 \mu\text{U/ml} \pm 3.9$ SEM). Gruppe III (PPxR-F) zeigt übereinstimmend mit der Kontrollgruppe nach 30 Minuten ein Wiederanheben des Insulinwertes (von $18.4 \mu\text{U/ml} \pm 3.5$ SEM auf $19.2 \mu\text{U/ml} \pm 4.3$ SEM).

In den übrigen Gruppen sinken die Insulinkonzentrationen nach Erreichen ihres Maximalwertes kontinuierlich ab.

4.5.1.3. Glucagon

Die zu den Zeitpunkten -20, -10, und 0 gemessenen Basalwerte zeigen eine deutliche Abstufung der Gruppen. Die höchsten basalen Glucagonkonzentrationen werden in der Kontrollgruppe und in Gruppe III (PPxR-F) festgestellt. Sie liegen zum 0-Wert bei $43.5 \text{ pg/ml} (\pm 5.4 \text{ SEM})$ und $42.9 \text{ pg/ml} (\pm 19 \text{ SEM})$.

Wesentlich niedrigere Werte weisen Gruppe II (PPxL-E) mit $29.9 \text{ pg/ml} (\pm 7.6 \text{ SEM})$ und Gruppe I (PPxR-Lig.) mit $25.1 \text{ pg/ml} (\pm 4.2 \text{ SEM})$ auf.

In Gruppe IV (PPxL-F) liegen die Basalwerte unterhalb der Nachweisgrenze (16.3 pg/ml).

Ein deutlicher Anstieg der Glucagonkonzentrationen unmittelbar nach Beginn der Argininbelastung (5. Minute) ist bei allen Gruppen zu verzeichnen.

Anders als beim Insulin sind Peaks nicht so klar ausgeprägt, die Glucagonwerte verbleiben im weiteren Verlauf der Belastung auf hohen Konzentrationen. Die nach 40 Minuten gemessenen Werte liegen deutlich oberhalb der Basalwerte.

Ausnahme bildet die Gruppe IV (PPxL-F), deren Basalwerte unterhalb der Nachweisgrenze liegen. Nach Beginn der Arginin-Infusion steigen die Werte an, die höchste gemessene Konzentration liegt jedoch nur bei $22.1 \text{ pg/ml} (\pm 4 \text{ SEM})$ zur 20. Minute. Nach 40 Minuten ist der Wert wieder unter die Nachweisgrenze gefallen.

Die Kontrollgruppe zeigt zur 5. Minute den höchsten Anstieg (auf $73.1 \text{ pg/ml} \pm 7.7 \text{ SEM}$) im Gruppenvergleich und liegt auch im weiteren Testverlauf über den anderen Gruppen. Lediglich in Gruppe III (PPxR-F) wird zur 30. Minute fast der gleiche Wert wie in der Kontrollgruppe gemessen ($74.1 \text{ pg/ml} \pm 2 \text{ SEM}$ und $73.7 \text{ pg/ml} \pm 8.4 \text{ SEM}$), zur 40. Minute liegt die Glucagonkonzentration bei Gruppe III höher als in der Kontrollgruppe ($84 \text{ pg/ml} \pm 6 \text{ SEM}$ und $70.6 \text{ pg/ml} \pm 8.2 \text{ SEM}$).

Gruppe III zeigt im übrigen einen unregelmäßigeren Kurvenverlauf als die anderen Gruppen. Nach einem Peak zur 5. Minute ($69.3 \text{ pg/ml} \pm 13.2 \text{ SEM}$) fällt der Glucagonspiegel zur 10. Minute deutlich ab ($53.5 \text{ pg/ml} \pm 12.9 \text{ SEM}$), und steigt danach wieder kontinuierlich an. Zwischen den Gruppen I (PPxR-Lig.) und II (PPxL-E) läßt sich ein ähnlicher Verlauf der Glucagonkurven feststellen, die in Gruppe II gemessenen Werte liegen jedoch höher. Lediglich zur 40. Minute überschreitet Gruppe I mit $56.1 \text{ pg/ml} (\pm 14.2 \text{ SEM})$ den Glucagonwert der Gruppe II ($52.9 \text{ pg/ml} \pm 8.8 \text{ SEM}$).

4.5.1.4. Tiere außerhalb der statistischen Bewertung

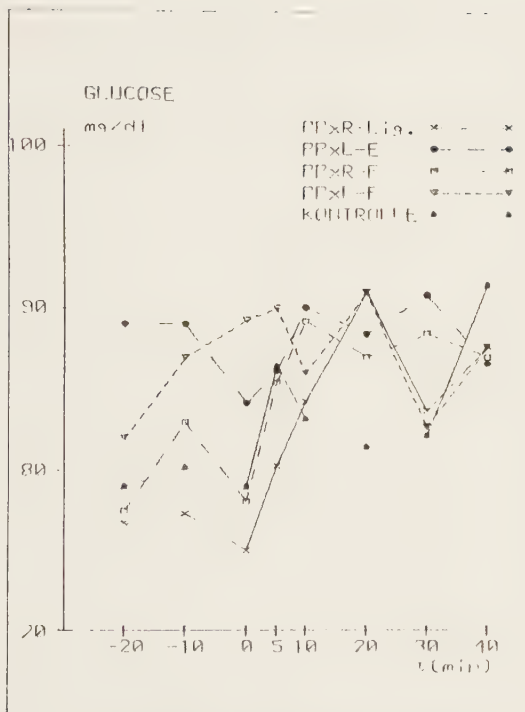
Gruppe I, PPxR-Lig. (2 Tiere ausgeschlossen, s. 4.6.1.)

Auch bei diesen Tieren sind nur leichte Schwankungen des Blutzuckerspiegels während der Argininbelastung zu beobachten, die sich im normoglycämischen Bereich bewegen.

Die Insulinantwort auf Arginin-Infusion entspricht der Reaktion der übrigen Tiere der Gruppe: Zur Minute 5 steigen die Insulinspiegel an. Im weiteren Testverlauf sinken die Konzentrationen mit gewissen Schwankungen wieder ab. Die Basal- und Spitzenwerte liegen im Bereich der bei den anderen Tieren der Gruppe gemessenen Insulinwerte.

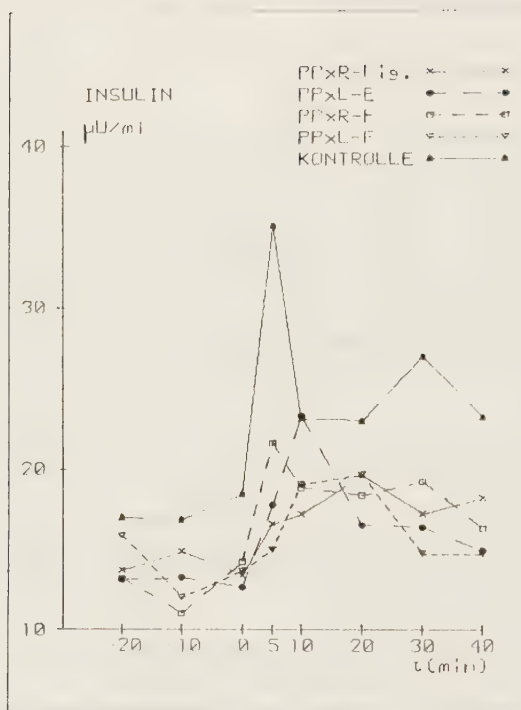
Ebenso werden unmittelbar nach Beginn der Argininbelastung erhöhte Glucagonspiegel gemessen, die entsprechend der Gruppe I bis zum Ende des Tests auf hohem Niveau verbleiben. Die Spitzenwerte liegen dabei höher als der Durchschnittswert der Gruppe: 68 pg/ml und 85.7 pg/ml .

Bei den Tieren der Gruppen III, (PPxR-F) und IV, (PPxL-F), die von der statistischen Bewertung ausgeschlossen sind, wird kein Argininbelastungstest durchgeführt.



ARGININ-BELASTUNGSTEST								
t (min)	-20	-10	0	5	10	20	30	40
PPxR-Lig. mg/dl	26,6	22,3	29	80,3	84,3	91	83,6	82,6
SD	4,9	10	2,1	4,1	6,9	12,8	4,1	2,5
n= 3 SEM	2,8	5,8	4,1	2,3	4	7,4	2,3	4,3
PPxL-E mg/dl	89	89	84,2	86,2	90	88,4	90,8	86,6
SD	9	9,3	4,6	1,9	9,8	4,4	4,6	5
n= 5 SEM	4	4,1	2	0,8	4,4	2	2	2,2
PPxR-F mg/dl	22,5	83	28	85,5	89,2	82	88,5	82
SD	2,6	2,1	9,5	11,8	9,2	6,4	5,2	2,5
n= 4 SEM	3,8	3,5	4,2	5,9	4,8	3,2	2,6	3,2
PPxL-F mg/dl	82	82	89,3	90	86	91	82,6	82,6
SD	2,4	0	1,6	4,2	6,6	3,2	4,4	4,5
n= 3 SEM	1,4	0	0,9	2,4	3,8	2,1	2,5	4,9
KONTROLLE mg/dl	29	80,2	29	86,5	83,2	81,5	82,2	91,5
SD	12,8	12,6	12,2	15,4	14,9	15,6	20	36
n= 4 SEM	6,4	6,3	6,1	7,7	7,4	7,8	10	18

Abbildung 6 und Tabelle 6: Argininbelastungstest, Glucose



ARGININ-BELASTUNGSTEST

t (min)		-20	-10	0	5	10	20	30	40
PPxR-Ig	µU/ml	13.2	14.9	13.4	16.6	12.2	19.6	12.2	18.2
	SD	2.2	2.6	2.2	2.1	1.6	4.9	3.9	6.9
	SEM	1.2	1.5	1.3	1.2	0.9	2.8	2.3	4
PPxL-E	µU/ml	13.1	13.3	12.6	12.2	23.3	16.5	16.2	14.9
	SD	2.2	1.5	1.2	3.4	8.8	1.4	1.1	4.6
	SEM	1	0.6	0.5	1.5	3.9	0.6	0.5	2
PPxR-F	µU/ml	13.2	11	14.3	21.6	18.8	18.4	19.2	16.2
	SD	2.5	2.6	6.3	8.1	4.8	7	8.2	3.9
	SEM	1.2	1.3	3.1	4	2.4	3.5	4.3	1.9
PPxL-F	µU/ml	13.8	12.1	13.2	15	19.1	19.6	14.2	14
	SD	5.9	2.9	4	1.6	2.3	2	2.5	2.4
	SEM	3.4	1.6	2	0.9	1.3	1.1	1.4	1.4
KONTROLLE	µU/ml	12	10.9	10.5	35	23.1	22.3	20.9	23.2
	SD	4.6	3.2	3.4	11.4	6.4	3.9	9	3.6
	SEM	2.3	1.6	1.7	5.7	3.2	1.9	4.5	1.8

Signifikanzen: $p \leq 0.05$

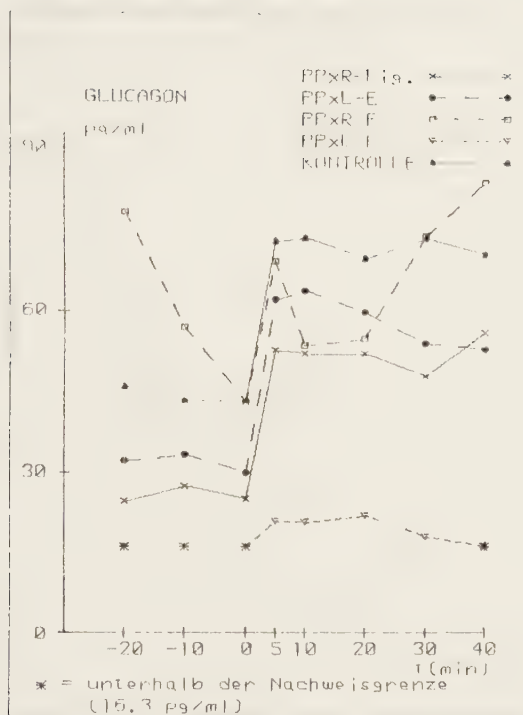
a = Gr. II mit Gr.V

Min. 0: a

5: a

30: a

Abbildung 7 und Tabelle 7: Argininbelastungstest, Insulin



ARGININ-BELASTUNGSTEST

t (min)	-20	-10	0	5	10	20	30	40
PPxR-Lig. pg/ml	24.2	22.5	25.1	52.6	52.1	52.1	42.9	56.1
SD	9	7.9	6	16.5	11	13.3	20.3	20.2
n= 3	SEM	6.3	5.6	4.2	11.2	7.8	9.4	14.3
PPxL-E pg/ml	32.1	33.2	29.9	62	63.6	59.6	53.8	52.9
SD	14.8	13.7	15.3	26.2	26.1	16.1	15	12.7
n= 5	SEM	7.4	6.8	2.6	13.1	13	8	2.5
PPxR-F pg/ml	28.3	26.9	26.9	22.9	22.3	30.1	2.9	8.5
SD	12.3	22.9	26.9	22.9	22.3	30.1	2.9	8.5
n= 4	SEM	33.4	19.2	19	13.2	12.9	12.4	2
PPxL-F pg/ml	*	*	*	21	20.9	22.1	18	*
SD	*	*	*	3.6	3.9	6.9	1.5	*
n= 3	SEM	*	*	2.1	2.3	4	.9	*
KONTROLLE pg/ml	46.1	43.4	43.5	73.1	73.2	69.9	73.2	70.6
SD	4.3	6.4	10.8	13.2	10.6	12.9	14.5	16.4
n= 4	SEM	2.1	3.2	5.4	7.7	6.1	8.4	8.2

Abbildung 8 und Tabelle 8: Argininbelastungstest, Glucagon

4.5.2. Glucosetoleranztests

4.5.2.1. Einzelvergleich

4.5.2.1.1. Gruppe I, PPxR-Lig.

4.5.2.1.1.1. Glucose

Spitzenwerte der Blutglucose werden übereinstimmend bei allen drei intravenösen Glucosetoleranztests (1., 2. und 4. GTT i.v.) zur 1. Minute erreicht: 1. GTT (14. Tag): 258.3 mg/dl $\pm$ 8.2 SEM, 2. GTT (28. Tag): 246 mg/dl $\pm$ 20 SEM, und 4. GTT (84. Tag): 261 mg/dl $\pm$ 29.2 SEM. Ebenso übereinstimmend fallen die Blutzuckerwerte jeweils zur 60. Minute auf oder unter 100 mg/dl: 1. GTT: 100.6 mg/dl, 2. GTT: 95.3 mg/dl $\pm$ 12.6 SEM und 4. GTT: 94.6 mg/dl $\pm$ 2.3 SEM.

Beim oralen Glucosetoleranztest (3. GTT oral) wird der Maximalwert (184 mg/dl $\pm$ 9 SEM) zur 60. Minute erreicht, und erst nach 180 Minuten sinkt der Blutzucker unter 100 mg/dl (73.3 mg/dl $\pm$ 12.5 SEM).

Die drei Tests zeigen unterschiedliches Verhalten in Bezug auf den prozentualen Abfall (= K-Wert) der Blutglucose (der K-Wert hat ein negatives Vorzeichen, da es sich um fallende Kurvenverläufe handelt).

Dieser Prozentsatz beträgt beim 1. Test 2.58 ($\pm$ 0.31 SEM), im 2. Test sinkt er auf 2.03 ($\pm$ 0.34 SEM), um zum 4. Test wieder auf 2.57 ($\pm$ 0.49 SEM) anzusteigen.

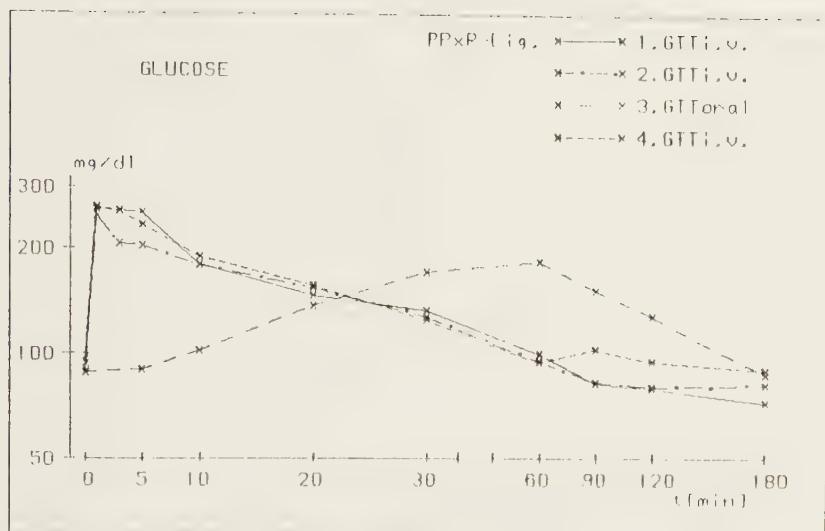
4.5.2.1.1.2. Insulin

Ein zweigipfliger Verlauf der Kurve zeigt sich nur im 1. GTT i.v., die Peaks liegen bei 5 Minuten (27.6 μ U/ml $\pm$ 7.8 SEM) und bei 30 Minuten (24.3 μ U/ml $\pm$ 4.7 SEM).

Der Anfangswert wird bei Minute 120 unterschritten (9.8 μ U/ml $\pm$ 0.9 SEM).

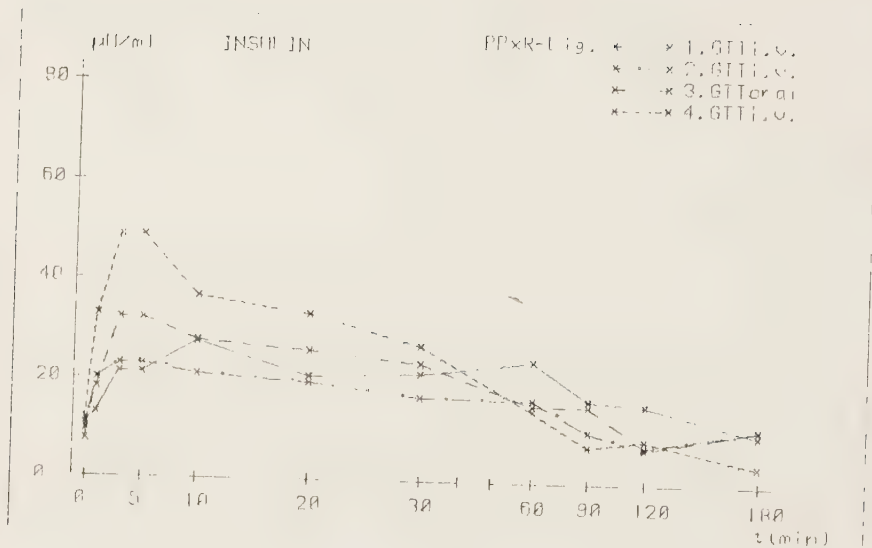
Im 2. GTT i.v. wird der Spitzenwert zur Minute 3 erreicht (22.9 μ U/ml $\pm$ 6.2 SEM), dann fallen die Insulinkonzentrationen kontinuierlich bis zur 90. Minute unter den Basalwert (6.9 μ U/ml $\pm$ 2.1 SEM) zurück. Eine leichte Erhöhung auf 11.2 μ U/ml ($\pm$ 2.4 SEM) zeigt sich nochmals zur 120. Minute.

Der 4. GTT i.v. weist den höchsten Insulianstieg der vier Glucosetoleranztests auf: 48.7 μ U/ml ($\pm$ 22.2 SEM) zur 3. Minute.



PPxR-Lig. n= 3											
t(min)	0	1	3	5	10	20	30	60	90	120	180
1.GTTi.v. mg/dl	82.3	258.3	256	252	180.6	146	132.3	100.6	82.3	29.3	22.3
SD	9.3	14.2	33.3	34	29.2	28.3	18.5	14.6	8.2	10.7	5.6
K= -2.58	SEM	5.4	8.2	19.2	19.6	16.8	16.3	10.9	8.4	4.7	3.8
2.GTTi.v. mg/dl	93.3	216	206.3	204	178.6	154	122.3	95.3	83	80.6	81.3
SD	1.6	34.7	31.2	24.6	14.5	10.7	22.3	21.9	6.6	6.5	6.2
K= -2.03	SEM	9	20	18	14.2	8.3	6.1	12.9	12.6	3.8	3.0
3.GTToral mg/dl	88.3	—	—	89.3	101.6	136	171.3	184	151.6	120.3	87.1
SD	9.5	—	—	2.5	12.2	14.4	24	15.6	12.2	11.1	21.6
SEM	5.5	—	—	4.3	10.2	8.3	13.6	9	9.9	9.8	12.2
4.GTTi.v. mg/dl	98.3	261	254	233.3	190	156	124	94.6	103	95.6	90
SD	12.2	50.6	35.8	18.6	10.6	7.7	15.5	4.1	15.6	13.4	5
K= -2.57	SEM	7	29.2	20.6	10.7	6.1	4.4	8.9	2.3	9	2.7

Abbildung 9 und Tabelle 9:
 Glucosetoleranztests der Gruppe I, PPxR-Lig., Glucose



PPxR-Lig. n = 3											
t(min)	0	1	3	5	10	20	30	60	90	120	180
1.GTTi.v. µU/ml	10.2	12.9	21.2	27.6	20.8	21.4	24.3	16.6	15.2	9.8	8.9
SD	4.2	4.3	3.1	13.6	6.5	6	8.3	1.3	2.9	1.5	1.1
SEM	2.4	2.5	1.8	7.8	3.7	3.5	4.7	1	4.6	9	1.6
2.GTTi.v. µU/ml	2.5	19.9	22.9	21	19.6	16.7	15.4	10.2	6.9	11.2	2.5
SD	3.2	10.9	10.8	10.9	6.9	2.1	4.5	2.2	3	4.2	4
SEM	1.8	6.2	6.2	6.3	4	4.1	2.6	1.2	2.1	2.4	2.8
3.GTToral µU/ml	9.4	--	--	18.1	32.1	27.8	25.9	22.6	15.4	15.5	2.4
SD	2.4	--	--	5.8	20.3	10.9	10.2	6.8	8.1	4	3.5
SEM	1.4	--	--	3.2	11.7	6.3	5.9	3.2	4.7	2.3	2.4
4.GTTi.v. µU/ml	11.5	32.7	48.2	36.6	33.1	27	14.4	7.3	8.8	3.9	9.9
SD	5	19.4	31.4	21.1	16.2	5.5	2.2	3.7	0	0	0
SEM	3	13.7	22.2	14.9	11.4	3.8	1.5	2.6	0	0	0

Abbildung 10 und Tabelle 10:
 Glucosetoleranztests der Gruppe 1, PPxR-Lig., Insulin

Auch hier sinken die Werte kontinuierlich auf den Basalwert ab (60. Minute, $7.3 \mu\text{U/ml} \pm 2.6 \text{ SEM}$). Im weiteren Verlauf des Tests ergeben sich leichte Schwankungen im Bereich des Basalwertes.

Im oralen Glucosetoleranztest wird der Maximalwert zur 10. Minute gemessen ($32.1 \mu\text{U/ml} \pm 11.7 \text{ SEM}$), danach erfolgt ein langsamerer Abfall der Insulinkonzentrationen als in den intravenösen Tests. Der Basalwert wird erst zur 180. Minute unterschritten.

4.5.2.1.2. Gruppe II, FPxL-E

4.5.2.1.2.1. Glucose

Auch hier werden zur 1. Minute die Spitzenwerte erreicht. Sie liegen bei $259.4 \text{ mg/dl} (\pm 17.4 \text{ SEM})$, $260.6 \text{ mg/dl} (\pm 4.8 \text{ SEM})$ und $269.8 \text{ mg/dl} (\pm 17.9 \text{ SEM})$.

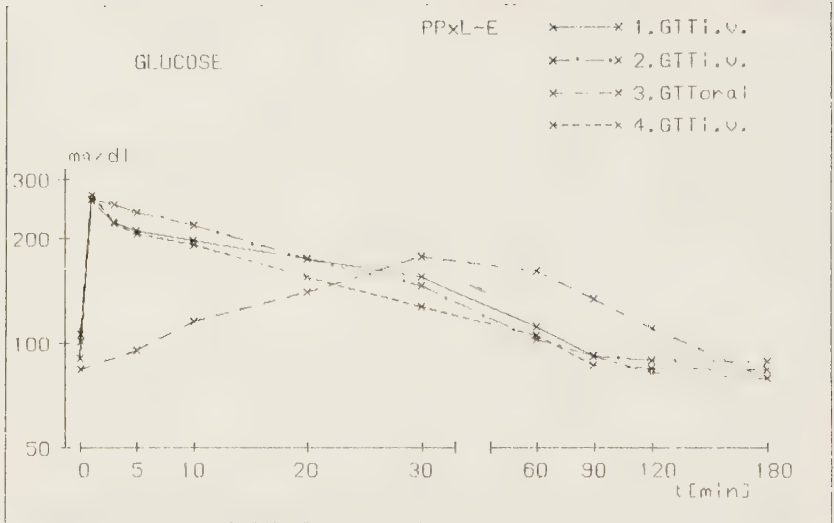
Unter 100 mg/dl sinken die Blutzuckerwerte bei allen drei Tests erst zur 90. Minute: $92 \text{ mg/dl} (\pm 8.1 \text{ SEM})$, $91.8 \text{ mg/dl} (\pm 3.6 \text{ SEM})$ und $86.8 \text{ mg/dl} (\pm 3.8 \text{ SEM})$.

Der orale Glucosetoleranztest zeigt den maximalen Glucosewert zur 30. Minute ($177.8 \text{ mg/dl} \pm 5.6 \text{ SEM}$) und bis zur 180. Minute wird die 100 mg/dl -Marke unterschritten ($79.8 \pm 9.7 \text{ SEM}$).

Die Veränderung der K-Werte innerhalb des Versuchszeitraumes nimmt bei dieser Gruppe einen steigenden Verlauf. Zum 1. intravenösen Test beträgt der K-Wert $1.54 (\pm 0.17 \text{ SEM})$, zum 2. Test $1.99 (\pm 0.11 \text{ SEM})$ und zum 4. GTT i.v. $2.25 (\pm 0.33 \text{ SEM})$. Dies bedeutet eine ständige Verbesserung der Glucosetoleranz im Verlauf von 3 Monaten.

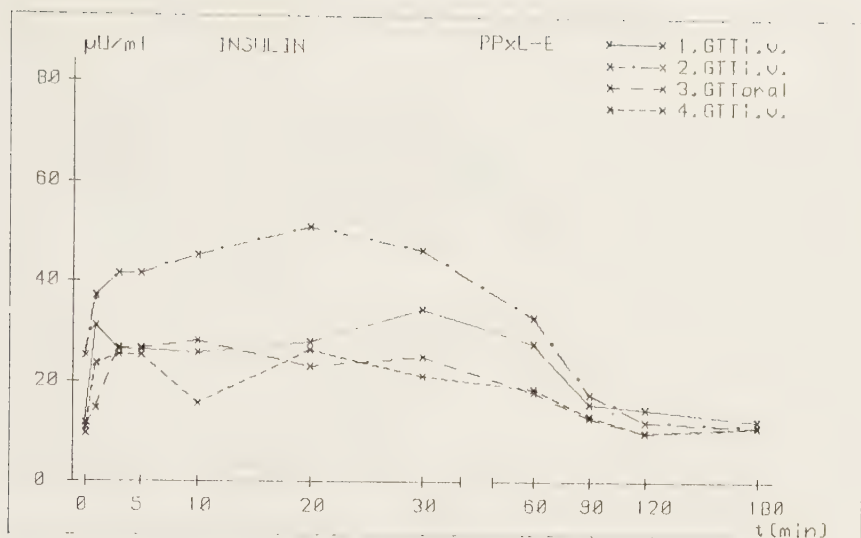
4.5.2.1.2.2. Insulin

Im 1. und im 4. GTT zeigen sich zweigipflige Kurvenverläufe. Die Peaks werden im 1. GTT i.v. zur 1. Minute und zur 20. Minute erreicht ($30.9 \mu\text{U/ml} \pm 5.3 \text{ SEM}$ und $34.5 \mu\text{U/ml} \pm 5.4 \text{ SEM}$), im 4. GTT i.v. liegen sie bei Minute 3 und Minute 10 ($25.4 \mu\text{U/ml} \pm 6.6 \text{ SEM}$ und $26.5 \mu\text{U/ml} \pm 7.4 \text{ SEM}$). Der Basalwert wird zur 180. Minute unterschritten (1.GTT i.v.) bzw. zur 90. Minute erreicht (4.GTT i.v.). Beim 2. GTT i.v. steigt die Insulinkonzentration bis zur 10. Minute auf $50.8 \mu\text{U/ml} (\pm 24.5 \text{ SEM})$ kontinuierlich an, um dann rasch wieder unter den Basalwert abzusinken (60. Minute, $17.6 \mu\text{U/ml} \pm 2.9 \text{ SEM}$). Im Vergleich mit den übrigen intravenösen Tests werden hier die höchsten Insulinkonzentrationen erreicht.



PPxL-E n = 5											
t(min)	0	1	3	5	10	20	30	60	90	120	180
1.GTTi.v. mg/dl	90.8	259.4	222.8	211.4	192.6	125	156.2	111.4	92	83	79.2
SD	11	39	33.6	11.7	22.6	29	29.1	15.7	18.2	2.5	8.3
K = -1.54											
SEM	4.9	17.4	15	5.2	10.1	12.9	13	7	8.1	3.3	4.1
2.GTTi.v. mg/dl	106.2	260.6	251.4	237.6	219	125.2	142.6	102.2	91.8	89.8	89
SD	12	10.8	15.1	12.4	11.8	14.7	14.4	12.4	8.1	14.8	14.9
K = -1.99											
SEM	2.6	4.8	5.2	5.5	5.2	6.6	6.4	5.5	3.6	6.6	6.6
3.GTToral mg/dl	84.6	---	---	---	95.2	115.4	141.4	172.8	161.8	134	110
SD	12.6	---	---	---	10	8.1	7.8	12.7	60.1	43.2	41.7
SEM	5.6	---	---	---	4.4	3.6	3.4	5.6	26.9	19.5	18.6
4.GTTi.v. mg/dl	101	269.8	222.2	205.8	192	156.2	122.8	105.2	86.8	85.2	84.4
SD	13.6	40.1	25.9	18.9	16.8	15.3	11.2	30.5	8.6	7.4	10.2
K = -2.25											
SEM	6	12.9	11.6	8.4	2.5	6.8	5	13.6	3.8	2.3	4.5

Abbildung 11 und Tabelle 11:
Glucosetoleranztests der Gruppe II, PPxL-E, Glucose



PPxL-E n = 5											
t(min)	0	1	3	5	10	20	30	60	90	120	180
1. GTT i.v. pU/ml	11.5	30.9	26.4	25.7	22.9	34.5	22.5	15.6	14.5	12.1	10.6
SD	1.2	11.9	11.6	9.7	8.2	10.6	6.6	4.4	4.9	2	2.4
SEM	1.2	5.3	5.2	4.3	3.6	5.4	2.9	1.9	2.2	.9	1.2
2. GTT i.v. pU/ml	25.2	37	41.2	45.2	50.8	46.3	32.9	17.8	12	11.2	10.1
SD	31.2	44.5	45.9	61.2	54.9	53.9	34.8	6.5	9.2	6	1.3
SEM	14.1	19.9	22.8	27.3	24.5	24.1	15.5	2.9	2.5	2.7	.7
3. GTT oral pU/ml	10.2	--	--	14.4	26.2	28.1	23.3	25.1	16	12.7	9.3
SD	3.8	--	--	6	10.2	14.6	11.3	8.3	8.3	4	3.2
SEM	1.2	--	--	2.7	4.5	6.5	5.6	4.4	3.2	1.8	1.4
4. GTT i.v. pU/ml	9.4	23.7	25.4	15.6	26.5	21.3	18.6	13.2	9.8	11	12.4
SD	2.6	9.2	13.2	2.9	16.5	7.5	9.8	4.7	4.1	3.5	5.1
SEM	1.1	4.5	6.6	1.4	7.4	3.3	4.4	2.1	1.8	1.6	2.3

Abbildung 12 und Tabelle 12:
Glucosetoleranztests der Gruppe II, PPxL-E, Insulin

Im 3. GTT oral zeigt sich ein Gipfel zur 20. Minute mit $28.1 \mu\text{U/ml}$ ($\pm 6.5 \text{ SEM}$); nach Absinken auf $23.3 \mu\text{U/ml}$ ($\pm 6.6 \text{ SEM}$) bei Minute 30 wird ein weiterer kleiner Peak zur 60. Minute gemessen ($25.1 \mu\text{U/ml} \pm 4.4 \text{ SEM}$). Im Vergleich mit den intravenösen Tests werden die hohen Insulinkonzentrationen länger gehalten: erst zur 180. Minute wird der Basalwert unterschritten.

4.5.2.1.3. Gruppe III, PPxR-F

4.5.2.1.3.1. Glucose

Maximalkonzentrationen der Blutglucose werden auch bei dieser Gruppe zur 1. Minute gemessen: 238 mg/dl ($\pm 4.4 \text{ SEM}$), 235.2 mg/dl ($\pm 3.7 \text{ SEM}$) und 271 mg/dl ($\pm 15.4 \text{ SEM}$).

Glucosespiegel unter 100 mg/dl werden übereinstimmend zur 60. Minute festgestellt: 73.2 mg/dl ($\pm 1.1 \text{ SEM}$), 86 mg/dl ($\pm 2.2 \text{ SEM}$), 97.4 mg/dl ($\pm 12.4 \text{ SEM}$).

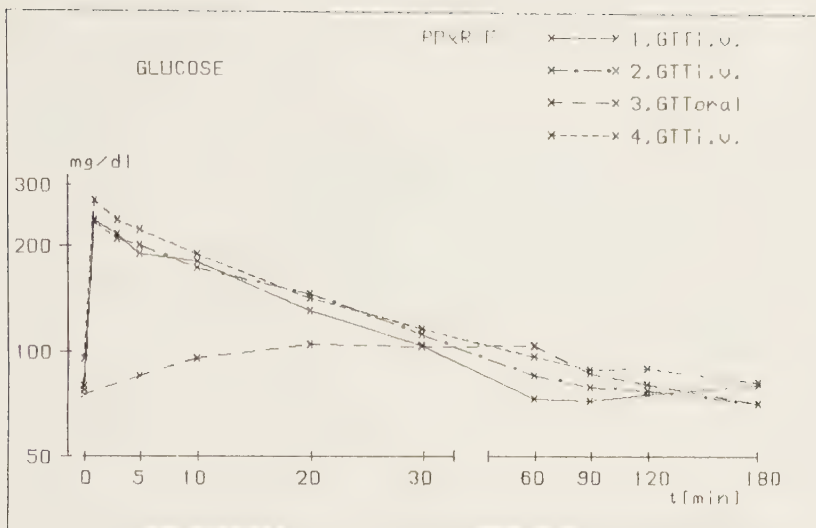
Der orale Glucosetoleranztest weist zur 20. Minute einen maximalen Anstieg auf 105.4 mg/dl ($\pm 6.7 \text{ SEM}$) auf, bildet zwischen der 30. und 60. Minute ein Plateau, ($104 \text{ mg/dl} \pm 10.5 \text{ SEM}$ und $104.4 \text{ mg/dl} \pm 10.4 \text{ SEM}$), und zeigt zur 90. Minute einen Wert unter 100 mg/dl : ($87 \text{ mg/dl} \pm 7 \text{ SEM}$).

Das Verhalten der K- Werte dieser Gruppe ist dem der Gruppe I (PPxR-Lig.) vergleichbar. Nachdem der K-Wert vom 1. zum 2. Test von 2.80 ($\pm 0.27 \text{ SEM}$) auf 2.46 ($\pm 0.36 \text{ SEM}$) absinkt, steigt er zum 4. GTT i.v. auf 2.91 ($\pm 0.35 \text{ SEM}$) an und damit über den Wert des 1. Tests hinaus.

4.5.2.1.3.2. Insulin

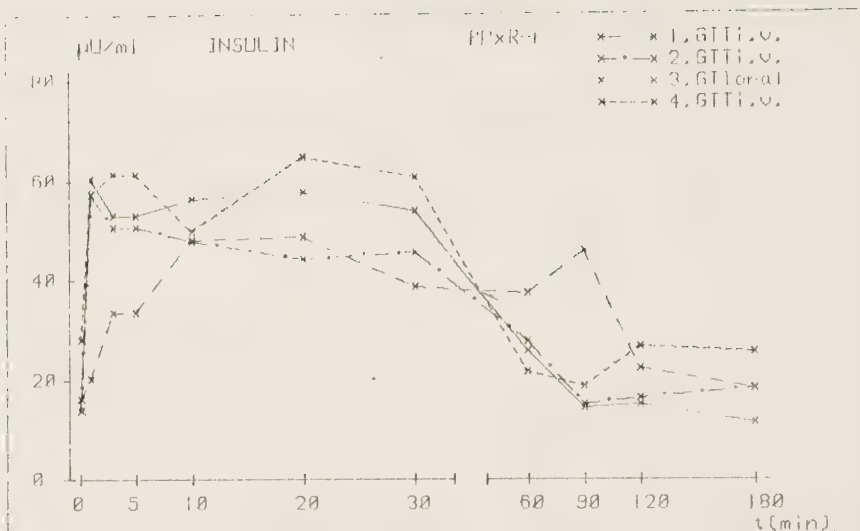
Alle drei intravenösen Glucosetoleranztests weisen zwei Peaks im Testverlauf auf, diese sind jedoch zu jeweils verschiedenen Zeiten nachweisbar.

Im 1. GTT i.v. liegen die Spitzenwerte bei Minute 1 ($60.3 \mu\text{U/ml} \pm 16 \text{ SEM}$) und Minute 10 ($57.5 \mu\text{U/ml} \pm 11.8 \text{ SEM}$). im 2. GTT i.v. bei Minute 1 ($57.2 \mu\text{U/ml} \pm 13.3 \text{ SEM}$) und Minute 20 ($45.4 \mu\text{U/ml} \pm 7.3 \text{ SEM}$). Beim 4. GTT finden sich die Peaks zur 3. Minute ($61.3 \mu\text{U/ml} \pm 25.8 \text{ SEM}$) und zur 10. Minute ($60.6 \mu\text{U/ml} \pm 20.5 \text{ SEM}$). Der Basalwert wird im 1. GTT i.v. nach 120 Minuten ($11.3 \mu\text{U/ml} \pm 2.3 \text{ SEM}$) und im 4. GTT i.v. nach 30 Minuten ($21.6 \mu\text{U/ml} \pm 5.2 \text{ SEM}$) unterschritten.



PPxR-F n= 5											
t(min)	0	1	3	5	10	20	30	60	90	120	180
1, GTTi.v. mg/dl	79.8	238.6	212.4	190.2	181.8	130.4	105	23.2	72	25.6	80.4
SD	2.1	9.9	14	10.3	20	11.7	19.4	2.4	1.2	4.7	6.3
K= -2.80											
SEM	3.2	4.4	6.3	4.7	8.9	5.2	8.7	1.1	0.8	2.1	2.8
2, GTTi.v. mg/dl	72.8	235.2	210.8	201.4	174.2	146.8	112.2	86	79.2	27.9	71
SD	10.3	8.4	12.6	18.2	16.8	27.7	23.1	5	10	9.9	13.6
K= -2.46											
SEM	4.6	3.7	7.8	8.1	2.5	12.3	10.3	2.2	4.5	4.4	6
3, GTTtotal mg/dl	75.6	—	—	85	95.8	105.4	104	104.4	82	80.8	71.2
SD	9.5	—	—	9.6	6.6	15.1	23.6	23.4	11.8	8.2	8.4
SEM	4.2	—	—	4.2	2.9	6.7	10.5	10.4	5.3	3.6	3.7
4, GTTi.v. mg/dl	95.8	221.6	238.8	222.8	191	142.6	116.2	97.4	89.2	90	82.2
SD	14.8	34.5	34.6	25.7	22.4	28.1	31.1	27.7	15.7	9.7	9.9
K= -2.91											
SEM	6.6	15.4	15.4	11.5	10	12.5	13.9	12.4	7	4.3	4.4

Abbildung 13 und Tabelle 13:
Glucosetoleranztests der Gruppe III, PPxR-F, Glucose



PPxR-F n = 5											
t(min)	0	1	3	5	10	20	30	60	90	120	180
1. GTT i.v. pU/ml	13.2	60.3	52.9	56.1	52.5	53.7	25.8	14.4	15.1	11.3	21.1
SD	5.7	35.8	22	28.3	26.4	20.8	14.9	7.7	6.5	5.2	13.3
SEM	2.5	16	12	12.9	11.8	9.3	6.7	3.4	2.9	2.3	7.7
2. GTT i.v. pU/ml	13.2	57.3	50.4	42.5	44.1	45.4	22.8	15	16.2	18.2	18.5
SD	5.7	29.8	30	28.6	18.4	16.3	7.2	9.1	10.4	15.4	7.3
SEM	2.5	13.3	13.4	12.6	8.2	7.2	3.4	4	4.6	6.3	3.6
3. GTT oral pU/ml	16.1	---	---	20.2	33.4	47.8	48.4	38.5	32.3	45.5	22.3
SD	8.6	---	---	6.2	24	45.3	46.5	10.8	30.5	64.8	16.1
SEM	3.6	---	---	2.7	10.7	20.2	20.8	4.8	12.2	28.9	7.2
4. GTT i.v. pU/ml	20	57.1	61.3	40.5	64.8	60.6	21.6	18.7	26.2	25.6	31.4
SD	14.2	41.4	52.2	43	58.5	46	11.6	11	23.2	24.8	38.9
SEM	8.2	19.8	25.8	19.2	26.1	20.5	5.2	5.5	11.6	11.1	15.4

Abbildung 14 und Tabelle 14:
Glucosetoleranztests der Gruppe III. PPxR-F. Insulin

Im 2. GTT i.v. nähert sich die Insulinkonzentration lediglich zur 60. Minute mit $15 \mu\text{U/ml}$ ($\pm 4 \text{ SEM}$) dem Basalwert von $13.7 \mu\text{U/ml}$ ($\pm 2.5 \text{ SEM}$) an, ansonsten liegen die gemessenen Werte stets höher.

Im oralen Glucosetoleranztest zeigt sich das gleiche Verlaufsmuster wie in den vorhergegangenen Gruppen: Nach Erreichen des Spitzenwertes von $48.4 \mu\text{U/ml}$ ($\pm 20.8 \text{ SEM}$) zur 30. Minute sinken die Insulinkonzentrationen nur langsam ab. Ein weiterer Anstieg ist zur 120. Minute nachweisbar $45.6 \mu\text{U/ml}$ ($\pm 28.9 \text{ SEM}$). Der am Ende des Tests gemessene Wert von $22.3 \mu\text{U/ml}$ ($\pm 7.2 \text{ SEM}$) liegt deutlich über dem Ausgangswert ($16.1 \mu\text{U/ml} \pm 3.8 \text{ SEM}$).

4.5.2.1.4. Gruppe IV, PPxL-F

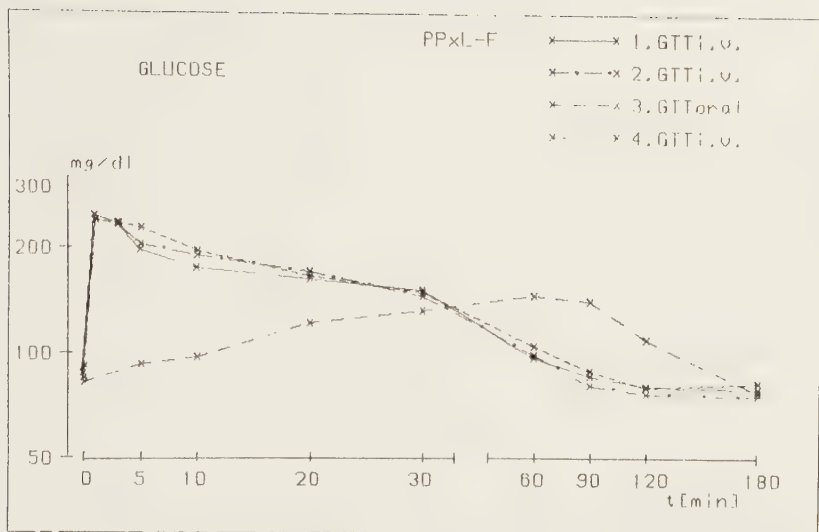
4.5.2.1.4.1. Glucose

Wie bei den Gruppen I - III sind Spitzenwerte zur 1. Minute meßbar: 246 mg/dl ($\pm 13.6 \text{ SEM}$), 239.5 mg/dl ($\pm 11.9 \text{ SEM}$), und 240 mg/dl ($\pm 13.1 \text{ SEM}$). Zur 60. Minute sinkt der Blutzuckerspiegel beim 1. und 2. GTT i.v. auf 97.7 mg/dl ($\pm 2.7 \text{ SEM}$) bzw. 99.5 mg/dl ($\pm 6.3 \text{ SEM}$), während beim 4. GTT i.v. erst zur 90. Minute der Wert von 100 mg/dl unterschritten wird ($89.7 \text{ mg/dl} \pm 3 \text{ SEM}$). Beim oralen Glucosetoleranztest wird der Maximalwert zur 60. Minute erreicht ($146.5 \text{ mg/dl} \pm 18 \text{ SEM}$) und zur 180. Minute liegt der Glucosewert wieder unter 100 mg/dl ($77.5 \text{ mg/dl} \pm 9.6 \text{ SEM}$). Die K-Werte verhalten sich ähnlich denen der Gruppe II. Beim 1. Test beträgt er 1.57 ($\pm 0.11 \text{ SEM}$), beim 2. GTT i.v. 1.61 ($\pm 0.15 \text{ SEM}$), und zum 4. Test steigt er auf 1.70 ($\pm 0.08 \text{ SEM}$) an.

4.5.2.1.4.2. Insulin

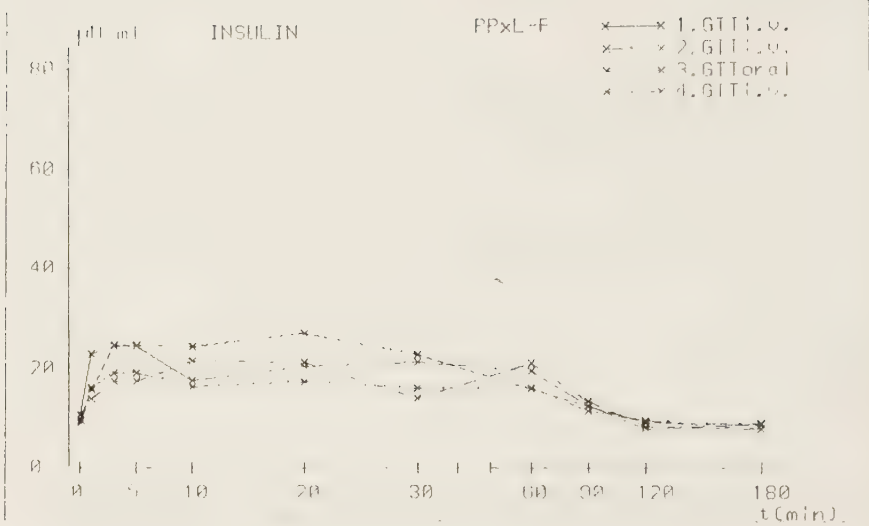
Im 1. und 2. GTT i.v. lassen sich jeweils zwei Peaks nachweisen. Diese liegen im 1. GTT i.v. bei Minute 3 ($24.3 \mu\text{U/ml} \pm 4.3 \text{ SEM}$) und Minute 20 ($21.2 \mu\text{U/ml} \pm 2.9 \text{ SEM}$), im 2. GTT bei Minute 3 ($19.1 \mu\text{U/ml} \pm 3.8 \text{ SEM}$) und Minute 10 ($17.4 \mu\text{U/ml} \pm 3.6 \text{ SEM}$). Beim 4. GTT i.v. steigt die Insulinkonzentration langsamer an, der Spitzenwert von $26.8 \mu\text{U/ml}$ ($\pm 3.7 \text{ SEM}$) wird nach 10 Minuten erreicht. Zur 3. und 5. Minute liegen die Werte eng beieinander und bilden ein Plateau: $24.5 \mu\text{U/ml} \pm 3.6 \text{ SEM}$ und $24.2 \mu\text{U/ml} \pm 3.4 \text{ SEM}$. Die Basalwerte werden im 1. und 4. GTT nach 90 Minuten unterschritten ($7.6 \mu\text{U/ml} \pm 0.5 \text{ SEM}$ und $8.9 \mu\text{U/ml} \pm 0.9 \text{ SEM}$), im 2. GTT i.v. nach 120 Minuten ($7.6 \mu\text{U/ml} \pm 0.8 \text{ SEM}$).

Auch bei der oralen Glucosebelastung zeigen sich in dieser Gruppe zwei Gipfel des Insulinanstiegs: Der erste Peak wird zur 20. Minute gemessen ($21.6 \mu\text{U/ml} \pm 6.2 \text{ SEM}$), der zweite nach 90 Minuten ($20.9 \mu\text{U/ml} \pm 3.1 \text{ SEM}$). Zur 180. Minute wird der Basalwert unterschritten ($8 \mu\text{U/ml} \pm 0.9 \text{ SEM}$), von der 30. bis zur 120. Minute liegen die Insulinkonzentrationen jedoch höher als die jeweils entsprechenden Werte der intravenösen Tests.



PPxL-F n = 4											
t (min)	0	1	3	5	10	20	30	60	90	120	180
1. GTT i. v. mg/dl	82	246	235.5	197.2	175.2	163.5	151.2	97.7	86.5	80.2	79
SD	3.3	27.3	20.8	15.5	9.2	14.3	18	17.3	5.5	2.6	16.3
K = -1.57 SEM	1.6	13.6	10.4	7.7	4.8	7.1	9	8.6	2.7	1.3	8.1
2. GTT i. v. mg/dl	84.5	239.5	232.2	205.2	190.5	121	146	99.5	81	26.2	76
SD	10.2	23.8	16.6	17.2	24.2	14	10	12.6	6.5	6	4.2
K = -1.61 SEM	5.3	11.9	8.3	8.8	12.3	7	5	6.3	3.2	3	2.1
3. GTT oral mg/dl	82	--	--	92.5	92.2	122	132.2	146.5	141.5	110.2	72.5
SD	10.9	--	--	11.3	12.6	17.9	18.8	36	36.8	30.2	19.2
SEM	5.4	--	--	5.6	6.3	9.9	9.4	18	18.4	15.1	9.6
4. GTT i. v. mg/dl	91.2	240	234.5	227.5	192	166.5	149.2	105.5	89.2	80	73
SD	5.3	26.3	19.4	16.3	16.5	15.3	10.8	12.8	6	6.8	3.3
K = -1.70 SEM	2.6	13.1	9.7	8.1	8.2	7.6	5.4	6.4	3	3.4	1.6

Abbildung 15 und Tabelle 15:
Glucosetoleranztests der Gruppe IV, PPxL-F, Glucose



PPxL-F											
n = 4											
t(min)	0	1	3	5	10	20	30	60	90	120	180
1.GT i.v. µU/ml	10.5	22.8	24.3	17.7	20.3	21.2	19.6	12.3	2.6	8.7	2.2
SD	2.5	6	8.2	3.9	8	5.9	6.9	5.1	1.1	2.1	1.3
SEM	1.2	3	4.3	1.9	4	2.9	3.4	2.5	.5	1.2	.6
2.GT i.v. µU/ml	8.2	16.1	19.1	16.3	12.4	15.1	16.1	11.3	9.4	7.6	9.5
SD	1.8	8.6	2.2	6.8	2.2	5.6	6.9	2.9	2.6	1.7	.4
SEM	.9	4.3	3.8	3.4	3.6	2.8	3.4	1.4	1.2	.8	.2
3.GT oral µU/ml	9.2	—	—	13.2	12.5	21.6	21.4	13.8	20.9	13.2	8
SD	3	—	—	6.9	14.6	12.4	11	5.5	6.2	4.6	1.9
SEM	1.7	—	—	3.4	2.3	6.2	5.5	2.7	3.1	2.3	.9
4.GT i.v. µU/ml	9.1	15.3	21.3	24.3	26.8	22.8	15.9	12.2	8.3	8.5	2.8
SD	2.6	7.2	2.2	6.8	2.5	2.9	5.3	2	1.2	1.1	2.3
SEM	1.3	3.5	2.6	3.4	3.2	2.9	2.7	1.1	.9	.6	1.1

Abbildung 16 und Tabelle 16:
Glucosetoleranztests der Gruppe IV, PPxL-F, Insulin

4.5.2.2. Gruppenvergleich

4.5.2.2.1. Intravenöse Glucosetoleranztests

4.5.2.2.1.1. Glucose

Im Gruppenvergleich ergeben sich im Verlauf dreier Glucosetoleranztests nahezu konstante Verhältnisse zwischen den einzelnen Gruppen.

Den höchsten Glucoseanstieg zur 1. Minute erfährt im 1. und 2. Test die Gruppe II, PPxL-E, gefolgt von Gruppe I (PPxR-Lig) und Gruppe IV (PPxL-F).

Gruppe III (PPxR-F) und die Kontrollgruppe liegen eng beieinander, im 2. GTT i.v. weisen sie nahezu identische Spitzenwerte auf. Die Kontrollgruppe zeigt stets den niedrigsten Glucoseanstieg. Im 4. GTT i.v. dagegen ergibt sich bei Gruppe III (PPxR-F) der höchste Maximalwert. Unmittelbar darunter steht Gruppe II (PPxL-E). Es folgen Gruppe I (PPxR-Lig.) und IV (PPxL-F), und den niedrigsten Wert weist wieder die Kontrollgruppe auf. Signifikante Unterschiede zwischen den Spitzenwerten ergeben sich nur im 2. GTT i.v., im Vergleich von Gruppe II (PPxL-E) und Gruppe III (PPxR-F).

Die K-Werte ändern sich zwar innerhalb der Gruppen im Verlauf von 3 Monaten, die Reihenfolge im Gruppenvergleich bleibt jedoch zu allen drei intravenösen Glucosetoleranztests die gleiche:

Den höchsten K-Wert zeigt erwartungsgemäß die Kontrollgruppe (pankreasgesunde Hunde): 3.52 ± 0.31 SEM).

Mit deutlichem Abstand folgt die Gruppe III (PPxR-F) mit 2.8 ± 0.31 SEM), 2.46 ± 0.36 und 2.91 ± 0.35 und die Gruppe I (PPxR-Lig.) mit 2.58 ± 0.27 SEM), 2.03 ± 0.36 SEM) und 2.57 ± 0.49 SEM).

Im Vergleich mit der Kontrollgruppe ergeben sich bei Gruppe III keine Signifikanzen, beim 1. GTT i.v. liegen die K-Werte der Gruppe III jedoch signifikant höher als die der Gruppen II (PPxL-E) und IV (PPxL-F).

Gruppe I (PPxR-Lig.) zeigt im 2. GTT i.v. einen signifikant niedrigeren K-Wert als die Kontrollgruppe.

Gruppe II (PPxL-E) und Gruppe IV (PPxL-F) liegen anfangs sehr dicht beieinander: 1.54 ± 0.17 SEM) und 1.57 ± 0.11 SEM) im 1. GTT i.v., entfernen sich im weiteren jedoch voneinander (1.99 ± 0.11 SEM und 1.61 ± 0.15 SEM zum 2. Test, sowie 2.25 ± 0.33 SEM und 1.70 ± 0.08 SEM zum 4. Test).

In beiden Gruppen verbessern sich die K-Werte also im Verlauf des Versuchszeitraumes, die Gruppe IV (PPxL-F) bleibt dabei aber deutlich hinter der Gruppe II (PPxL-E) zurück.

Der Zeitpunkt des Unterschreitens der 100 mg/dl-Grenze ist im 1. und 2. GTT i.v. bei den Gruppen I (PPxR-Lig.), III (PPxR-F) und IV (PPxL-F) nach 60 Minuten erreicht, bei Gruppe II (PPxL-E) jedoch erst zur 90. Minute. Der Blutzuckerwert der Kontrollgruppe fällt schon nach 30 Minuten deutlich unter 100 mg/dl.

Dabei ergeben sich beim 1. GTT i.v. zur 60. Minute signifikante Unterschiede zwischen Gruppe I und III, Gruppe II und III, sowie Gruppe III und IV.

Bei Minute 90 sind Signifikanzen zwischen Gruppe I und III und Gruppe III und IV nachweisbar.

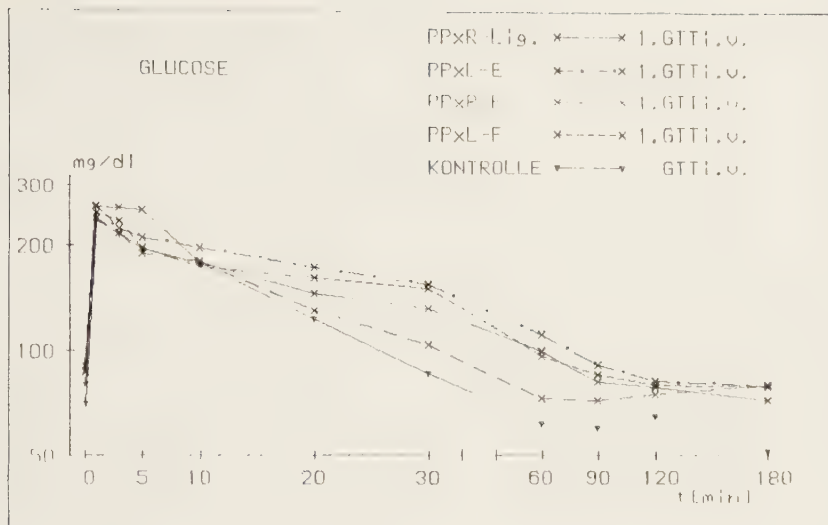
Die Kontrollgruppe unterscheidet sich zur 20. und 30. Minute signifikant von Gruppe II und IV, zur 60. und 90. Minute bestehen Signifikanzen zwischen der Kontrollgruppe und Gruppe II.

Im 2. GTT i.v. lassen sich Signifikanzen zwischen der Kontrollgruppe und Gruppe II zur 20., 30., 60. und 90. Minute nachweisen, die Kontrollgruppe und Gruppe IV unterscheiden sich lediglich bei Minute 20 und 30 signifikant.

Beim 4. GTT i.v. erreicht nicht nur Gruppe II (PPxL-E), sondern auch Gruppe IV (PPxL-F) erst zur 90. Minute Glucosewerte unter 100 mg/dl.

Signifikante Unterschiede zur Kontrollgruppe ergeben sich allerdings nur bei Gruppe II.

Bezüglich der K-Werte weist Gruppe II im 1. und 2. GTT i.v. hochsignifikante Unterschiede zur Kontrollgruppe auf, die K-Werte der Gruppe IV dagegen liegen zu allen drei Tests hochsignifikant niedriger als bei der Kontrollgruppe.



1. GTT i.v.												
t (min)	0	1	3	5	10	20	30	60	90	120	180	
PPxR-Lig. mg/dl	87.3	258.3	256	252	180.6	146	132.3	100.0	82.3	29.3	72.3	
n= 3												
SD	9.3	14.2	33.3	34	29.2	28.3	18.9	14.6	8.2	10.5	6.6	
K= -2.58												
SEM	5.4	8.2	19.2	19.6	16.8	16.3	10.9	8.4	4.7	6	3.8	
PPxL-E mg/dl	90.8	259.4	222.8	211.4	192.6	125	156.2	111.4	92	83	79.2	
n= 5												
SD	11	39	33.6	11.7	22.6	29	29.1	15.7	18.2	7.5	8.3	
K= -1.54												
SEM	4.9	12.4	15	5.2	10.1	12.9	13	7	8.1	3.3	4.1	
PPxP-F mg/dl	79.8	238.6	212.4	190.2	181.8	130.4	105	23.7	72	25.8	80.4	
n= 5												
SD	2.1	9.9	14	10.5	20	11.7	19.4	2.4	1.2	4.7	6.3	
K= -2.80												
SEM	3.2	4.4	6.3	4.7	8.9	5.2	8.7	1.1	.8	2.1	2.9	
PPxL-F mg/dl	82	246	235.5	197.2	175.2	163.5	151.2	97.7	86.5	80.2	79	
n= 4												
SD	3.3	27.3	20.8	15.5	9.7	14.3	18	12.3	5.5	2.6	16.3	
K= -1.57												
SEM	1.6	13.6	10.4	7.7	4.8	7.1	9	8.6	2.7	1.3	8.1	
KONTROLLE mg/dl	70.3	235.1	214.8	195.8	178.8	123.5	86.8	61.6	60	64.6	51.5	
n= 6												
SD	18.1	42.1	21.7	25.5	22.1	22.6	30.6	19.1	15.4	16.7	5.9	
K= -3.52												
SEM	7.4	12.1	8.8	10.4	9	9.2	12.5	8.5	6.6	6.8	2.9	

Signifikanzen: $p \leq 0.05$

Min. 5: b

a = Gr.I mit Gr.III

20: b*, c, d, f

b = Gr.II mit Gr.III

30: b, c*, d, f

c = Gr.II mit Gr.V

60: a, b*, c*, d

d = Gr.III mit Gr.IV

90: a, c, d

e = Gr.III mit Gr.V

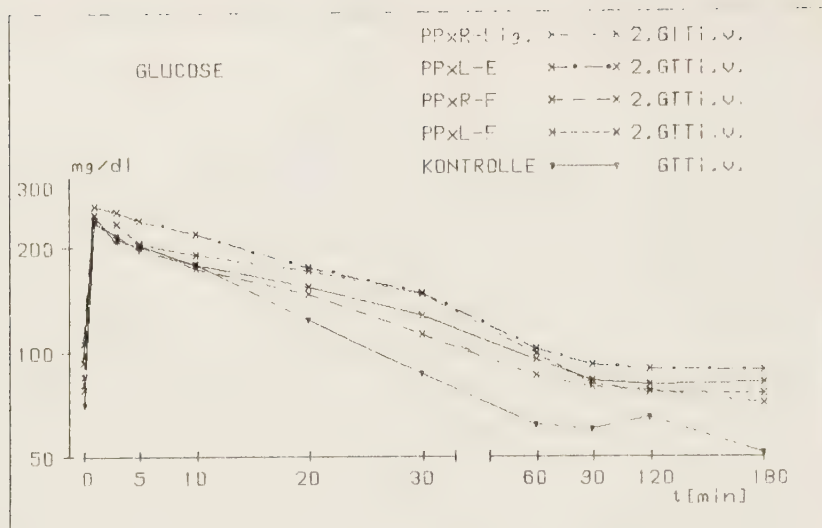
180: c, e, f

f = Gr.IV mit Gr.V

* = hochsignifikant ($p=0.01$)

Abbildung 17 und Tabelle 17:

1. Glucosetoleranztest i.v., Glucose



2.GTTi.v.

t (min)	0	1	3	5	10	20	30	60	90	120	180
PPxR-Lig. mg/dl	93.3	246.2	206.3	204.1	178.6	154.1	122.3	95.3	83.1	80.6	81.3
n = 3											
SD	1.6	34.7	31.2	24.6	14.5	10.7	22.2	21.9	6.6	6.5	6.2
K = -2.03											
SEM	9.2	20.1	18.1	14.2	8.3	6.1	12.6	12.6	3.8	3.8	3.6
PPxL-E mg/dl	106.2	260.6	251.4	237.6	219.1	175.2	142.6	102.2	91.8	89.8	89.1
n = 5											
SD	12.1	10.8	15.1	12.4	11.8	14.2	14.4	12.4	8.1	14.0	14.9
K = -1.99											
SEM	2.6	4.8	6.7	5.5	5.2	6.6	6.4	5.5	3.6	6.6	6.6
PPxR-F mg/dl	72.8	235.2	210.8	201.4	174.2	146.8	112.2	86.1	79.2	77.8	71.1
n = 5											
SD	10.3	8.4	12.6	18.2	16.8	22.2	23.1	5.1	10.1	9.9	13.6
K = -2.46											
SEM	4.6	3.7	2.8	8.1	7.5	12.3	10.3	2.2	4.5	4.4	6.1
PPxL-F mg/dl	84.5	239.5	232.2	205.2	190.5	121.1	146.1	99.5	81.1	26.2	26.1
n = 4											
SD	10.2	23.6	16.6	12.7	24.2	14.1	10.1	12.6	6.5	6.1	4.2
K = -1.61											
SEM	5.3	11.9	8.3	8.8	12.3	7.1	5.1	6.3	3.2	3.1	2.1
KONTROLLE mg/dl	20.3	235.1	214.9	195.8	178.8	123.5	86.8	61.6	60.1	64.6	51.5
n = 6											
SD	18.1	42.1	21.2	25.5	22.1	22.6	30.6	19.1	15.4	16.7	5.9
K = -3.52											
SEM	7.4	12.1	8.8	10.4	9.1	9.2	12.5	8.5	6.8	6.8	2.9

Signifikanzen: $p < 0.05$

a = Gr. I mit Gr. II

b = Gr. II mit Gr. III

c = Gr. II mit Gr. IV

d = Gr. II mit Gr. V

e = Gr. IV mit Gr. V

* = hochsignifikant ($p = 0.01$)

Min. 0: b,d

1: b

3: b,d

5: c

10: a,b*,d

20: d*,e

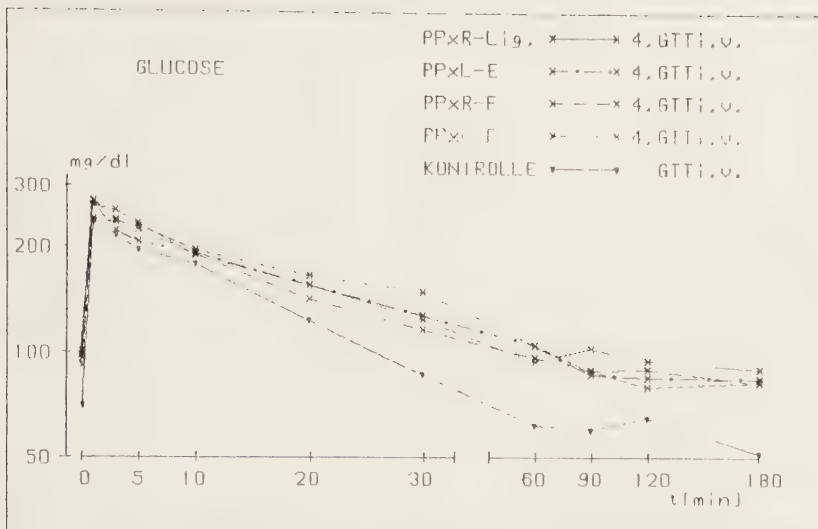
30: d*,e*

60: d

90: d

180: d,e

Abbildung 18 und Tabelle 18: 2.Glucosetoleranztest i.v., Glucose



4.GTT i.v.

t(min)	0	1	3	5	10	20	30	60	90	120	180
PPxR-Lig. mg/dl	98,3	261,2	254,1	233,3	190,1	156,1	124,1	94,6	103,1	95,9	90,1
n= 3 SD	12,2	50,6	35,8	18,6	10,6	7,7	15,5	4,1	15,6	13,4	5,1
K= -2,57 SEM	7,1	29,2	20,6	10,7	6,1	4,4	8,9	2,3	9,1	7,7	2,9
PPxL-E mg/dl	101,1	269,8	222,2	220,8	192,1	156,2	122,8	85,2	86,8	85,2	84,4
n= 5 SD	13,6	40,1	25,9	18,9	16,8	15,3	11,2	30,5	8,6	7,4	10,2
K= -2,25 SEM	6,1	17,9	11,6	8,4	7,5	6,8	5,1	13,6	3,8	3,3	4,5
PPxR-F mg/dl	95,8	221,6	238,8	222,6	191,1	142,6	116,2	97,4	89,2	90,1	82,2
n= 5 SD	14,8	34,5	34,6	25,7	22,4	28,1	31,1	27,7	15,7	9,7	9,9
K= -2,91 SEM	6,6	15,4	15,4	11,5	10,1	12,5	13,9	12,4	7,7	4,3	4,4
PPxL-F mg/dl	91,7	240,1	234,5	227,5	192,1	166,5	149,2	105,5	89,2	80,1	83,1
n= 4 SD	5,3	26,3	19,4	16,3	16,5	15,3	10,8	12,8	6,1	6,8	3,3
K= -1,70 SEM	2,6	13,1	9,7	8,1	8,2	7,6	5,4	6,4	3,1	3,4	1,6
KONTROLLE mg/dl	70,3	235,1	214,8	195,8	178,8	123,5	86,8	61,6	60,1	64,6	51,5
n= 6 SD	18,1	42,1	21,7	25,5	22,1	22,6	30,6	19,1	15,4	16,7	5,9
K= -3,52 SEM	7,4	17,1	8,8	10,4	9,1	9,2	12,5	8,5	6,8	6,8	2,9

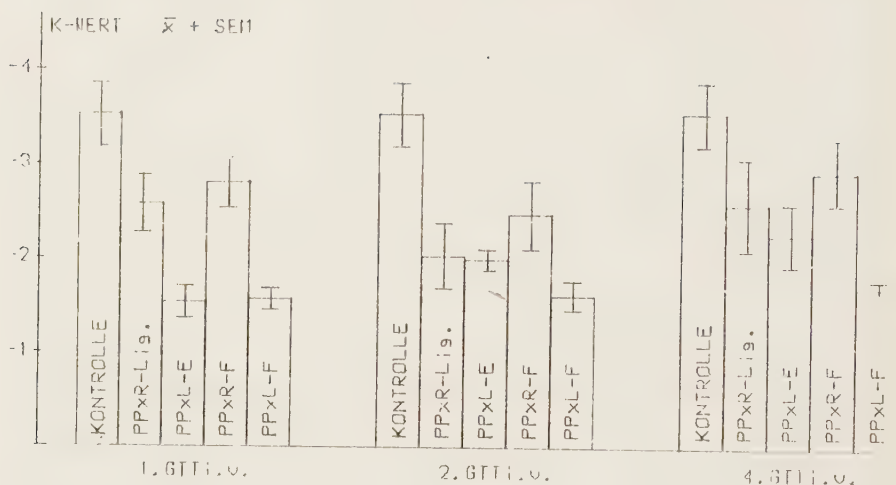
Signifikanzen: $p \leq 0.05$

a = Gr.I mit Gr.V
 b = Gr.II mit Gr.IV
 c = Gr.II mit Gr.V
 d = Gr.III mit Gr.V
 e = Gr.IV mit Gr.V

Min. 0: c

20: e
 30: b,e
 60: c,e
 90: a,c
 180: c,d,e

Abbildung 19 und Tabelle 19: 4.Glucosetoleranztest i.v.,Glucose



		1. GTT i.v.	2. GTT i.v.	4. GTT i.v.
Gruppe I	$\bar{x}$	-2.58	-2.03	-2.57
PPxR-Lig.	SD	0.53	0.59	0.85
n = 3	SEM	0.31	0.34	0.49
Gruppe II	$\bar{x}$	-1.54	-1.99	-2.25
PPxL-E	SD	0.39	0.26	0.73
n = 5	SEM	0.17	0.11	0.33
Gruppe III	$\bar{x}$	-2.80	-2.46	-2.91
PPxR-F	SD	0.61	0.82	0.79
n = 5	SEM	0.27	0.36	0.35
Gruppe IV	$\bar{x}$	-1.57	-1.61	-1.70
PPxL-F	SD	0.23	0.30	0.16
n = 4	SEM	0.11	0.15	0.08
Gruppe V	$\bar{x}$	-3.52	-3.52	-3.52
Kontrolle	SD	0.84	0.84	0.84
n = 6	SEM	0.34	0.34	0.34
Sig.:		b, c*	a, c*	e*
p < 0.05		d, e*	e*	

Signifikanzen:

a = Gr. I mit Gr. V

b = Gr. II mit Gr. III

c = Gr. II mit Gr. V

d = Gr. III mit IV

e = Gr. IV mit V

* = hochsignifikant

Abbildung 20 und Tabelle 20: K-Werte

4.5.2.2.1.2. Insulin

Im 1. GTT i.v. zeigen die Gruppen II (PPxL-E), III (PPxR-F) und V (Kontrolle) übereinstimmend zur 1. Minute einen Peak, Gruppe I (PPxR-Lig.) und Gruppe IV (PPxL-F) dagegen bei Minute 5 bzw. Minute 3.

Die Insulinkonzentrationen der Gruppe III und der Kontrollgruppe sind dabei nahezu identisch ($60.3 \mu\text{U/ml} \pm 16 \text{ SEM}$ und $60.9 \mu\text{U/ml} \pm 4.7 \text{ SEM}$), während sich signifikant niedrigere Werte bei den Gruppen I, II und IV im Vergleich mit der Kontrollgruppe, und bei den Gruppen I und IV im Vergleich mit Gruppe III (PPxR-F) ergeben.

Ein zweiter Peak ist bei der Kontrollgruppe und der Gruppe III (PPxR-F) übereinstimmend bei Minute 10 nachweisbar, wobei wiederum ähnliche Werte erreicht werden: $60.7 \mu\text{U/ml} (\pm 9.4 \text{ SEM})$ und $57.5 \mu\text{U/ml} (\pm 11.8 \text{ SEM})$. Signifikant niedrigere Werte weisen im Vergleich mit der Kontrollgruppe die Gruppen I (PPxR-Lig.), II (PPxL-E) und IV (PPxL-F) auf, im Vergleich mit Gruppe III (PPxR-F) die Gruppen II und IV.

Gruppe I (PPxR-Lig.) zeigt einen zweiten Anstieg der Insulinkonzentration zur 30. Minute ($24.3 \mu\text{U/ml} \pm 4.7 \text{ SEM}$), Gruppe II (PPxL-E) und Gruppe IV zur 20. Minute ($34.5 \mu\text{U/ml} \pm 5.4 \text{ SEM}$ und $21.2 \mu\text{U/ml} \pm 2.9 \text{ SEM}$).

Dieser zweite Peak liegt bei Gruppe IV dennoch signifikant niedriger als die zu diesem Zeitpunkt schon wieder sinkenden Insulinwerte der Gruppe III (PPxR-F) und der Kontrollgruppe.

Im 2. GTT i.v. zeigt sich ein ähnliches Verhalten der Gruppen zueinander.

Die Insulinkurven der Kontrollgruppe und der Gruppe III (PPxR-F) nehmen nahezu den gleichen Verlauf, der zweite Gipfel wird in Gruppe III aber leicht verschoben, zur 20. Minute erreicht (Kontrollgruppe: 10. Minute). Ein signifikanter Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen tritt lediglich zur 180. Minute auf; hier weist die Gruppe III (PPxR-F) eine höhere Insulinkonzentration auf ($18.5 \mu\text{U/ml} \pm 3.6 \text{ SEM}$, Kontrolle: $9.8 \mu\text{U/ml} \pm 0.6 \text{ SEM}$).

Zur 1. Minute sind wiederum signifikante Unterschiede zwischen den Insulinwerten der Kontrollgruppe und den Gruppen I (PPxR-Lig.) und IV (PPxL-F) vorhanden. Gruppe III (PPxR-F) liegt signifikant höher als Gruppe IV.

Ein zweigipfliger Verlauf der Kurve ist (außer bei Gruppe III und der Kontrollgruppe) lediglich bei Gruppe IV (PPxL-F) gegeben, der Insulinwert steigt aber nur geringfügig von $16.3 \mu\text{U/ml} (\pm 3.4 \text{ SEM})$ auf $17.4 \mu\text{U/ml} (\pm 3.6 \text{ SEM})$ in der 10. Minute an. Dieser Wert liegt

signifikant niedriger als der in Gruppe III und in der Kontrollgruppe erreichte.

Bei Minute 20 liegen die Insulinkonzentrationen der Gruppen I (PPxR-Lig.) und IV (PPxL-F) signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe und der Gruppe III (PPxR-F).

Wie in den vorherigen Tests liegen im 4. GTT i.v. die Kontrollgruppe und die Gruppe III (PPxR-F) eng beieinander. Der erste Peak wird in Gruppe III allerdings zur 3. Minute gemessen (Kontrolle: 1. Minute), der zweite Insulianstieg erfolgt aber wieder übereinstimmend bei beiden Gruppen nach 10 Minuten.

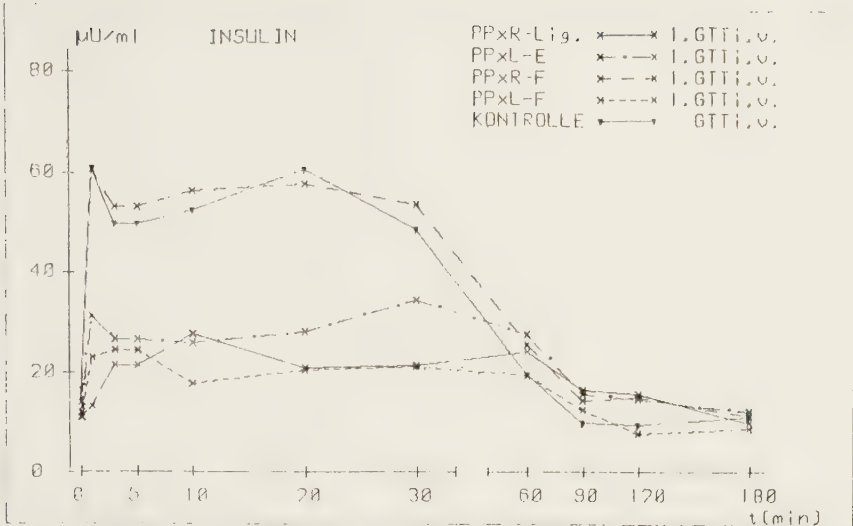
Signifikant niedrigere Werte liegen zur 1. Minute bei den Gruppen II (PPxL-E) und IV (PPxL-F) im Vergleich mit der Kontrollgruppe vor, die Gruppe III (PPxR-F) zeigt einen signifikant höheren Wert als die Gruppe IV.

Bei Minute 10 lassen sich signifikant niedrigere Insulinkonzentrationen als in der Kontrollgruppe bei den Gruppen II (PPxL-E) und IV (PPxL-F) feststellen.

Zu Gruppe III (PPxR-F) lassen sich wegen der hohen Standardabweichungen im Gegensatz zum 1. und 2. GTT i.v. keine Signifikanzen nachweisen.

Einen zweigipfligen Kurvenverlauf zeigen - bis auf Gruppe I (PPxR-Lig.) - alle Gruppen; der erste Peak wird zur 3. Minute erreicht (Kontrollgruppe: 1. Minute), der zweite Peak übereinstimmend zur 10. Minute.

Im Gruppenvergleich, gemessen an den Insulinergebnissen, liegen fast die gleichen Verhältnisse wie bei der Verteilung der K-Werte vor: Die Kontrollgruppe zeigt den höchsten Insulinausstoß, unmittelbar nach der Glucosegabe; es folgt die Gruppe III (PPxR-F), und mit deutlichem Abstand die Gruppen II (PPxL-E) und IV (PPxL-F). Ausnahme bildet die Gruppe I (PPxR-Lig.), die dem K-Wert nach knapp hinter Gruppe III (PPxR-F) liegt, von den Insulinergebnissen her aber zwischen Gruppe II und Gruppe IV. Lediglich im 4. GTT i.v. entspricht die Höhe des Insulinausstoßes der Höhe des K-Wertes.



I.GTT i.v.											
t(min)	0	1	3	5	10	20	30	60	90	120	180
PPxR-Lig. µU/ml	10.2	12.9	21.2	27.6	28.8	21.4	24.3	16.6	15.2	9.8	8.9
n= 3											
SD	4.2	4.3	3.1	13.6	6.5	6	8.3	1.8	2.9	1.5	1.1
SEM	2.4	2.5	1.8	2.8	3.2	3.5	4.2	1	4.6	.9	.6
PPxL-E µU/ml	11.5	30.9	26.4	25.7	22.9	34.5	22.6	15.6	14.5	12.1	10.6
n= 5											
SD	1.2	11.9	11.6	9.2	8.2	10.8	6.6	4.4	4.9	2	2.4
SEM	.7	5.3	5.2	4.3	3.6	5.4	2.9	1.9	2.2	.9	1.2
PPxR-F µU/ml	13.6	60.3	52.9	56.1	52.5	53.7	25.8	14.4	15.1	11.3	21.1
n= 5											
SD	5.2	35.8	22	28.9	26.4	20.8	14.9	7.7	6.5	5.2	13.3
SEM	2.5	15	12	12.9	11.8	9.3	6.2	3.4	2.9	2.3	2.2
PPxL-F µU/ml	10.5	22.4	24.3	17.7	20.3	21.7	19.6	12.3	2.6	8.2	2.2
n= 4											
SD	2.5	6	8.2	3.9	8	5.9	6.9	5.1	1.1	2.1	1.3
SEM	1.2	3	4.3	1.9	4	2.9	3.4	2.5	.5	1.2	.6
KONTROLLE µU/ml	16.3	60.9	49.5	52.3	60.7	48.7	19.2	9.8	9.3	11	9.8
n= 6											
SD	14.2	11.7	15.2	15.4	23.2	16.9	7.2	2.9	2.3	3.8	1.2
SEM	6.5	4.7	6.4	6.3	9.4	6.9	3.4	1.3	.9	1.5	.6

Signifikanz: $p < 0.05$

Min. 1: a,b,c,f,g,h*

a = Gr.I mit Gr.II

3: b,c,f

b = Gr.I mit Gr.III

5: f*,g,h*

c = Gr.I mit Gr.V

10: c,f,g,h

d = Gr.II mit Gr.III

20: b,g,h

e = Gr.II mit Gr.IV

60: c

f = Gr.II mit Gr.V

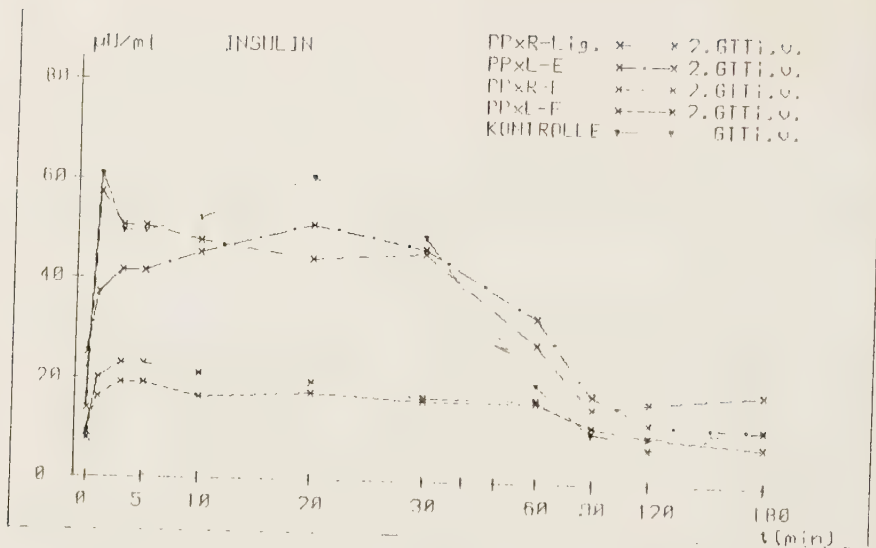
90: e,g

g = Gr.III mit Gr.IV

h = Gr.IV mit Gr.V

* = hochsignifikant ($p=0.01$)

Abbildung 21 und Tabelle 21: 1.Glucosetoleranztest i.v., Insulin



2.GTII,0.											
t(min)	0	1	3	5	10	20	30	60	90	120	180
PPxR-I.g. pU/ml	2.5	19.9	22.9	21	19.6	16.2	16.4	10.2	6.9	11.2	2.5
n=3											
SD	3.2	10.9	10.9	10.9	6.9	7.1	4.9	2.2	3	4.2	4
SEM	1.8	6.2	6.2	6.3	4	4.1	2.6	1.2	2.1	2.4	2.9
PPxL-E pU/ml	25.2	37	41.2	45.2	50.8	40.3	32.9	17.6	12	11.2	10.1
n=5											
SD	21.2	44.5	45.3	61.2	54.9	53.9	34.9	16.5	5.2	6	1.5
SEM	14.1	19.9	22.9	22.3	24.5	24.1	15.5	2.9	2.5	2.7	1.5
PPxR-F pU/ml	13.2	57.2	50.4	42.6	44.1	45.4	22.9	15	16.2	10.3	18.5
n=5											
SD	5.2	29.8	30	28.6	18.4	16.3	12.2	9.1	10.4	15.4	2.5
SEM	2.5	13.3	13.4	12.5	8.2	7.3	3.4	4	4.6	6.9	3.6
PPxL-F pU/ml	8.2	16.1	19.1	16.3	12.4	16.1	16.1	11.3	9.4	7.6	9.9
n=4											
SD	1.8	8.6	2.2	6.8	2.2	5.6	6.9	2.9	2.6	1.7	4
SEM	0.9	4.3	3.8	3.4	3.6	2.8	3.4	1.4	1.3	0.9	2
KONTROLLE pU/ml	16.3	60.9	49.5	52.3	50.2	49.2	19.2	9.8	9.3	11	9.8
n=6											
SD	14.2	11.2	15.2	15.4	23.2	16.9	2.2	2.9	2.9	3.6	1.2
SEM	6.5	4.2	6.4	6.3	9.4	6.9	3.4	1.3	0.9	1.5	0.6

Signifikanz: $p \leq 0.05$

Min. 1: a.c.e*

3: c.e

5: a.e

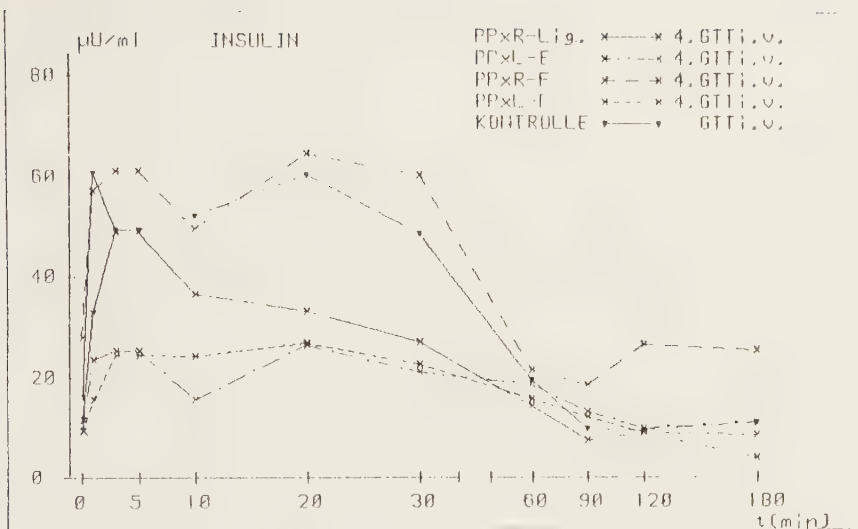
10: a.c.e*

20: a.c.e*

180: b.d

* = hochsignifikant ($p=0.01$)

Abbildung 22 und Tabelle 22: 2.Glucosetoleranztest i.v., Insulin



4.GTT i.v.

t(min)	0	1	3	5	10	20	30	60	90	120	180
PPxR-Lig. pU/ml	11.5	32.7	48.2	36.6	33.1	27	14.4	7.3	8.8	3.9	9.5
n= 3											
SD	1.5	19.4	31.4	21.1	16.2	5.5	2.2	3.7	0	0	0
SEM	0.3	13.2	22.2	14.9	11.4	3.8	1.5	2.6	0	0	0
PPxL-E pU/ml	9.4	23.2	25.4	15.6	26.5	21.3	18.6	13.2	9.8	11	13.4
n= 5											
SD	2.0	9.2	13.2	2.9	16.5	7.5	9.8	4.7	4.1	3.9	5.1
SEM	1.1	4.6	6.6	1.4	7.4	3.3	4.4	2.1	1.8	1.6	2.3
PPxR-F pU/ml	28	57.1	61.3	49.5	64.8	60.6	21.6	18.2	26.2	25.6	31.4
n= 5											
SD	14.2	44.3	52.2	43	58.5	46	11.6	11	23.2	24.4	30.9
SEM	8.2	19.8	25.8	19.2	26.1	20.9	5.2	5.5	11.6	11.1	15.8
PPxL-F pU/ml	9.1	15.5	24.5	24.2	26.8	22.8	15.9	12.2	8.3	8.5	2.8
n= 4											
SD	2.6	7	2.2	6.8	2.5	2.9	5.5	2	1.2	1.1	2.3
SEM	1.3	3.5	3.6	3.4	3.2	3.9	2.2	1.1	.9	.6	1.1
KONTROLLE pU/ml	16.3	60.9	49.5	52.3	60.2	48.2	19.2	9.8	9.3	11	9.6
n= 6											
SD	14.2	11.2	15.2	15.4	23.2	16.9	7.2	2.9	2.3	3.8	1.2
SEM	6.5	4.2	6.4	6.3	9.4	6.9	3.4	1.3	.9	1.5	.6

Signifikanzen: $p < 0.05$

a = Gr.II mit Gr.III

b = Gr.II mit Gr.V

c = Gr.III mit Gr.IV

d = Gr.IV mit Gr.V

* = hochsignifikant ($p=0.01$)

Min. 1: b*,c,d*

3: d

5: a,b*,d

10: b,d

20: a,b*,d

Abbildung 23 und Tabelle 23: 4.Glucosetoleranztest i.v., Insulin

4.5.2.2.2. Orale Glucosetoleranztests

4.5.2.2.2.1. Glucose

Die oralen Glucosetoleranztests zeigen entsprechend der Art der Applikation der Glucose einen langsamen Anstieg der Blutglucose. Auch erreichen die Spitzenwerte nicht die Höhe der intravenösen Tests.

Die Kontrollgruppe überschreitet zu keinem Zeitpunkt die 100 mg/dl-Marke. Der höchste Blutzuckerwert beträgt 92.2 mg/dl (± 6.5 SEM) in der 30. Minute. Hier zeigen sich signifikante Unterschiede zu den Gruppen I, (PPxR-Lig.), II, (PPxL-E) und IV, (PPxL-F). Schon bei Minute 20 sind die Glucosewerte der Kontrollgruppe und der Gruppen I und II signifikant unterschiedlich.

Zur 90. Minute ist in der Kontrollgruppe der Ausgangswert fast erreicht: 74 mg/dl (± 10.8 SEM), danach steigen die Werte wieder geringfügig an (77.8 mg/dl ± 10.8 SEM und 79 mg/dl ± 7.1 SEM). Signifikanz besteht zwischen der Kontrollgruppe und Gruppe I.

Die Gruppen I-IV zeigen jeweils Spitzenwerte von über 100 mg/dl, die bei Gruppe I (PPxR-Lig.), III (PPxR-F) und IV (PPxL-F) zur 60. Minute gemessen werden: 184.3 mg/dl (± 9 SEM), 104.4 mg/dl (± 10.4 SEM), und 146.5 mg/dl (± 18 SEM). Gruppe I hat dabei den höchsten Anstieg, Gruppe III den niedrigsten. Letzterer unterscheidet sich nur minimal von dem zur 30. Minute erreichten: 104 mg/dl (± 10.4 SEM). Zur 30. Minute werden Signifikanzen zwischen Gruppe II und III, und Gruppe II und IV festgestellt, zur 60. Minute zwischen Gruppe I und III.

Bei Gruppe II (PPxL-E) wird der höchste Blutzuckerspiegel in der 30. Minute festgestellt: 177.8 mg/dl (± 5.6 SEM). Im Unterschied zu den intravenösen Tests liegen die Werte immer unter 200 mg/dl. Beim Absinken der Glucosespiegel wird die 100 mg/dl-Grenze bei Gruppe I (PPxR-Lig.), Gruppe II (PPxL-E) und Gruppe IV (PPxL-F) bei Minute 180 erreicht, die Gruppe III (PPxR-F) weist schon zur 90. Minute einen Glucosewert von 84 mg/dl (± 5.3 SEM) auf. Der Unterschied zu Gruppe I (PPxR-Lig.) ist signifikant.

4.5.2.2.2. Insulin

Bei allen Gruppen zeigt sich gegenüber den intravenösen Glucosetoleranztests ein verzögerter Anstieg des Insulins auf die jeweiligen Maximalwerte, sowie ein langsames Wiederabsinken auf Basalwerte.

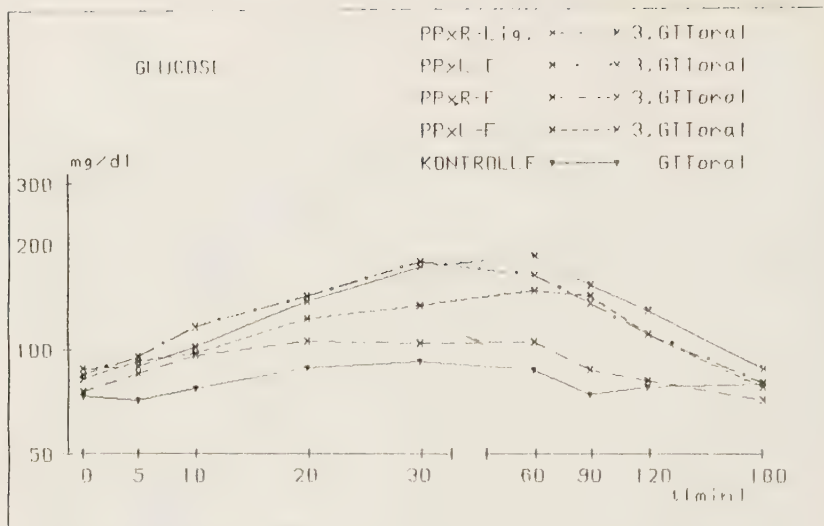
Bei Gruppe II (PPxL-E), Gruppe III (PPxR-F), Gruppe IV (PPxL-F) und der Kontrollgruppe werden zwei Peaks gemessen, die zur 20. und 60. Minute (Gruppe II), zur 30. und 120. Minute (Gruppe III) und zur 20. und 90. Minute (Gruppe IV) erreicht werden. Die Kontrollgruppe weist den ersten Gipfel bei Minute 5 auf, den zweiten bei Minute 30. Zur 120. Minute steigt der Insulinwert nochmals geringfügig an.

Gruppe I (PPxR-Lig.) erreicht schon zur 10. Minute den Maximalwert ($32.1 \mu\text{U/ml} \pm 11.7 \text{ SEM}$), um dann einen nahezu kontinuierlichen Abfall bis zur 180. Minute zu zeigen.

Bei Gruppe III (PPxR-F) und der Kontrollgruppe sinken die Insulinkonzentrationen im Testverlauf nicht wieder auf die Basalwerte ab, sondern bleiben stets oberhalb dieser (Gruppe III: Basalwert $16.1 \mu\text{U/ml} \pm 3.8 \text{ SEM}$ - 180-Minuten-Wert $22.3 \mu\text{U/ml} \pm 7.2 \text{ SEM}$. Kontrollgruppe: Basalwert $20.5 \mu\text{U/ml} \pm 3.2 \text{ SEM}$ - 180-Minuten-Wert $23.3 \mu\text{U/ml} \pm 4.5 \text{ SEM}$).

Dabei zeigen sich signifikant niedrigere Werte bei den Gruppen II (PPxL-E) und IV (PPxL-F) im Vergleich mit der Kontrollgruppe zu diesem Zeitpunkt, Gruppe IV liegt außerdem signifikant niedriger als Gruppe III (PPxR-F).

Signifikant niedrigere Werte als in der Kontrollgruppe zeigen sich zur 30. Minute bei den Gruppen I (PPxR-Lig), II (PPxL-E) und IV (PPxL-F), zur 60. Minute sind signifikante Unterschiede zwischen Gruppe III (PPxR-F) und den Gruppen I und IV nachweisbar.



3.GlToral											
t(min)	0	1	3	5	10	20	30	60	90	120	180
PPxR-Liq. mg/dl	88.3			89.3	101.6	136	171.2	184.2	151.8	128.2	92.3
n= 3											
SD	9.5			7.5	12.2	14.4	24	15.6	12.2	12.1	21.6
SEM	5.5			4.3	10.2	8.3	13.8	9	9.9	9.8	12.5
PPxL-F mg/dl	84.6			95.2	115.4	141.4	172.8	161.8	134	110	79.8
n= 5											
SD	12.6			10	8.1	7.8	12.2	60.1	45.2	41.4	21.8
SEM	5.6			4.4	3.6	3.4	5.6	26.9	19.5	18.6	9.7
PPxR-F mg/dl	75.6			85	95.9	105.4	104	104.4	82	80.8	71.7
n= 5											
SD	9.5			9.6	6.6	15.1	23.6	23.4	11.6	8.2	8.4
SEM	4.2			4.2	2.9	6.7	10.5	10.4	5.3	3.6	3.2
PPxL-F mg/dl	82			97.5	92.2	122	132.2	146	141.5	110.2	72.5
n= 4											
SD	10.9			11.2	12.6	12.9	18.8	36	36.8	30.7	19.2
SEM	5.4			5.6	6.3	8.9	9.4	18	19.4	15.1	9.6
KONTROLLE mg/dl	73.4			71	76.3	83.2	92.2	77.4	74	77.3	73
n= 5											
SD	18			18.2	13.1	18.2	14.6	17.8	24.2	14.1	15.1
SEM	8			8.1	6.7	3.9	6.7	2.5	10.9	6.4	2.7

Signifikanzen: $p \leq 0.05$

a = Gr.I mit Gr.III

b = Gr.I mit Gr.V

c = Gr.II mit Gr.III

d = Gr.II mit Gr.IV

e = Gr.II mit Gr.V

f = Gr.IV mit Gr.V

Min. 10: c*.d.e*

20: b.c.e*

30: b.c*.d.e*.f

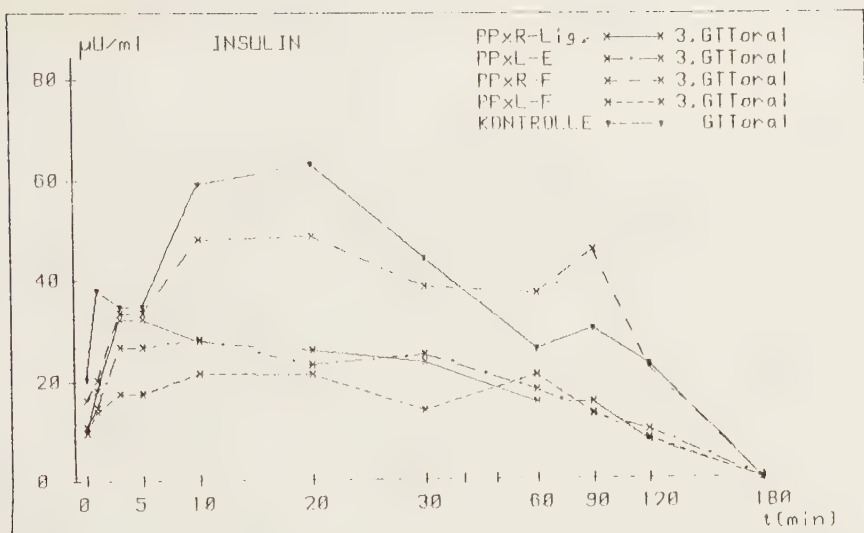
60: a.b.e*

90: a.b

120: a.b

* = hochsignifikant ($p=0.01$)

Abbildung 24 und Tabelle 24: 3.Glucosetoleranztest oral, Glucose



3,61Toral													
t (min)	0	1	3	5	10	20	30	60	90	120	180		
PPxR-Lig. pU/ml	9.4	---	---	---	18.1	32.1	27.8	25.9	23.6	15.4	15.7	2.4	
n= 3	SD	2.4	---	---	5.8	20.3	10.9	10.2	6.9	8.1	4.1	3.5	
SEII	1.4	---	---	---	3.3	11.2	5.3	5.9	3.9	4.7	2.3	2.4	
PPxL-E pU/ml	10.8	---	---	---	14.4	26.7	28.1	23.3	25.1	18.1	12.7	9.1	
n= 5	SD	3.8	---	---	6.1	10.2	14.6	14.9	8.9	8.3	4.1	3.2	
SEII	1.2	---	---	---	2.2	4.5	6.5	6.6	4.4	3.2	1.8	1.4	
PPxR-F pU/ml	16.1	---	---	---	20.2	33.4	42.8	48.4	38.5	32.3	45.8	22.3	
n= 5	SD	8.6	---	---	6.2	24	45.3	46.3	10.8	18.3	64.8	16.1	
SEII	3.8	---	---	---	2.2	10.2	20.2	20.8	4.8	12.2	28.3	7.2	
PPxL-F pU/ml	9.3	---	---	---	13.2	12.2	21.8	21.4	13.8	20.3	13.2	8.1	
n= 4	SD	3	---	---	6.8	14.8	12.4	11	5.5	6.2	4.6	1.9	
SEII	1.2	---	---	---	3.4	2.3	6.2	5.5	2.2	3.1	2.4	1.3	
KONTROLLE pU/ml	20.5	---	---	---	37.9	31.6	59.1	63.3	44.2	20.3	30.1	23.4	
n= 5	SD	2.2	---	---	28.4	12.2	28.5	24.3	32.6	12.6	11.3	10.2	
SEII	3.2	---	---	---	12.2	2.9	12.2	10.8	14.6	5.6	5.1	4.5	

Signifikanzen: $p \leq 0.05$

a = Gr.I mit Gr.V

b = Gr.II mit Gr.V

c = Gr.III mit Gr.IV

d = Gr.IV mit Gr.V

* = hochsignifikant ($p=0.01$)

Min. 0: a

30: b,d

60: c

120: b*

180: b,c,d

Abbildung 25 und Tabelle 25: 3.Glucosetoleranztest oral, Insulin

4.5.2.2.3. Tiere außerhalb der statistischen Wertung

Gruppe I, PPxR-Lig. (2 Tiere ausgeschlossen, s.4.6.1.) Die K-Werte der beiden Hunde bleiben im Verlauf der drei Monate des Versuchszeitraumes in etwa auf gleicher Höhe, zeigen aber steigende Tendenz. Sie betragen zum 1.GTT i.v. 2.15 und 1.82, zum 2. GTT i.v. 2.42 und 1.85 und zum 4. GTT i.v. 2.64 und 1.89. Deutliche individuelle Unterschiede sind dabei zwischen den Hunden feststellbar.

Spitzenwerte und Zeitpunkt des Unterschreitens der 100 mg/dl-Grenze stimmen mit denen der Gruppe überein, abgesehen vom 4. GTT i.v., wobei der Hund mit dem niedrigeren K-Wert erst zur 180. Minute einen Glucosespiegel von 103 mg/dl erreicht.

Beim oralen Glucosetoleranztest haben beide Hunde - anders als die Gruppe - den Maximalwert schon zur 30. Minute erreicht, und Werte von unter 100 mg/dl können schon zur 120. Minute gemessen werden.

Die Insulinspiegel beider Hunde steigen in allen Glucosebelastungstests wesentlich höher an als die der übrigen Tiere der Gruppe I.

Auch zeigen die Kurven einen deutlich zweigipfligen Verlauf. Peaks werden im 1. GTT i.v. bei Minute 3 und Minute 20 erreicht (beide Hunde), im 2. GTT bei Minute 3 und 10 bzw. bei Minute 1 und 30. Im 4.GTT i.v. werden Maximalwerte zur 1. und 10. Minute sowie zur 3. und 20. Minute gemessen. Die erreichten Spitzenwerte variieren von 37.9 μ U/ml bis 108 μ U/ml.

Bei oraler Glucosebelastung weist nur ein Hund zwei Insulinpeaks auf, zur 20. und zur 90. Minute. Die höchste Insulinkonzentration des anderen Hundes wird zur 30. Minute festgestellt. Die Spitzenwerte beider Hunde liegen bei 61.6 μ U/l und 96.7 μ U/l.

Übereinstimmend mit der Gruppe verlaufen Insulinanstieg und -abfall im Vergleich mit den intravenösen Tests verzögert.

Die Insulinbasalwerte sind mit denen der Gruppe vergleichbar.

Gruppe III, PPxR-F (1 Tier ausgeschlossen s.3.3.5.1.2.2.) Die K- Werte dieses Tieres weisen große Schwankungen während des Versuchszeitraumes auf: Zum 1. GTT i.v. beträgt der K-Wert 1.44 , zum 2. GTT i.v. 2.76, und zum 4. GTT i.v. 4.28 (dabei muß unter anderem die individuelle Streubreite bedacht werden; in der Kontrollgruppe lagen die einzelnen K-Werte zwischen 2.40 und 4.84)

Die Insulinwerte liegen bei diesem Tier niedriger als die Durchschnittswerte der Gruppe, mit Ausnahme der Basalwerte, die in der Streubreite der Gruppe angesiedelt sind. Maximalwerte nach Glucosebelastung schwanken zwischen 33.3 μ U/ml und 51.6 μ U/ml. In den intravenösen Tests ist stets, wie bei den übrigen Tieren der Gruppe, ein zweigipfliger Anstieg des Insulins zu verzeichnen.

Im 4. GTT i.v. entspricht ein zur 1. Minute erreichter hoher Insulinpeak dem hohen K-Wert.

Der orale Glucosetoleranztest weist nur einen Gipfel, und zwar zur 30. Minute auf. Dieser liegt ebenfalls niedriger als der Gruppendurchschnitt (29.1 μ U/ml). Danach fällt die Insulinkonzentration kontinuierlich auf den Basalwert ab (120. Minute).

Gruppe IV, PPxL-F (1 Tier ausgeschlossen s.3.3.5.1.2.2.) Bei diesem Hund steigen die K-Werte im Verlauf der drei Monate: von 1.64 beim 1. Test, über 2.24 beim 2. Test auf 2.50 zum 4. GTT i.v. Beim 2. und 4. Test werden damit sämtliche Einzel-K-Werte der Tiere dieser Gruppe übertroffen.

Bei diesem Tier übersteigen die Insulinspiegel - bis auf den 4. GTT i.v. - nach Belastung diejenigen der Gruppe. Die Basalwerte sind, wie auch die der anderen von der Bewertung ausgeschlossenen Tiere, vergleichbar. Gemessene Spitzenwerte schwanken von 17 μ U/ml im 4. GTT und 70.3 μ U/ml im 1. GTT i.v. Ein zweiter Insulinpeak zeigt sich lediglich im 1. GTT i.v. Die Maximalwerte werden im 1. und 2. GTT i.v. zur 1. Minute erreicht (Gruppe IV: 3. Minute), im 4. GTT i.v. dagegen erst nach 10 Minuten (Gruppe IV: 3 Minuten). Eine deutliche Diskrepanz ist im 1. und 4. GTT i.v. zwischen K-Wert und Insulinausstoß feststellbar. Bei oraler Glucosebelastung steigt die Insulinkonzentration auf 26.4 μ U/ml zur 20. Minute an, und sinkt relativ schnell wieder auf den Basalwert ab (60. Minute, 8 μ U/ml).

4.6. Sektionsbefunde

4.6.1. Gruppe I, PPxR-Lig.

Bei zwei Tieren dieser Gruppe zeigen sich bei der Sektion noch gut erhaltenene Pankreata, die wenig Veränderungen der Struktur aufweisen. Diese Tiere wurden wegen offensichtlich partiell erhaltener Drainage des Pankreassekrets in den Darm von der statistischen Bewertung ausgeschlossen, um eine Verfälschung der Ergebnisse zu vermeiden (s. auch 3.3.6.).

Die übrigen Tiere der Gruppe zeigen kleine, geschrumpfte und verhärtete fibrotische Restpankreaten entlang des Duodenums, mit mehr oder weniger starken bindegewebigen Verwachsungen mit der Umgebung.

4.6.2. Gruppe II, PPxL-E

Bei allen Tieren findet sich ein um mindestens 2/3 verkleinertes, fibrotisches Organ, in dem zum Teil noch Gänge mit Inhalt identifizierbar sind. Dabei handelt es sich wahrscheinlich um Abbauprodukte von Ethibloc® von visköser oder körniger Konsistenz, welche auch im Interstitium nachweisbar sind, und dort von nekrotischem Gewebe umgeben werden.

4.6.3. Gruppe III, PPxR-F

Es zeigen sich durchweg gut erhaltene und in Größe und typischer Morphologie unveränderte Pankreata mit freien Gängen.

Bei einem Hund, der sich gleichzeitig in fast adipösem Ernährungszustand befindet, liegt das Organ eingebettet in Fettgewebe.

4.6.4. Gruppe IV, PPxL-F

Bei zwei Hunden liegt das Pankreas frei, das heißt ohne Verwachsungen, stark verkleinert und fibrotisch dem Magen an. Gänge sind, zum Teil mit Inhalt und dilatiert, nachweisbar.

Bei den anderen zwei Hunden zeigt das Pankreas bindegewebige Verwachsungen des freien Endes mit der Magenwand. In einem Fall hat sich dort eine Höhle aus Bindegewebe gebildet und der Gang liegt stark dilatiert in fibrotischem Gewebe. Im anderen Fall ist das Organ stark verkleinert und verhärtet, zeigt jedoch noch eine körnige Läppchenstruktur.

Der Hund, bei dem systolische und diastolische Nebengeräusche am Herzen festgestellt wurden, zeigt pathologisch-anatomisch das Bild einer idiopathischen subvalvularen Aortenstenose, mit ausgeprägter Links- und Rechtshypertrophie, Septumverdickung und Insuffizienz der Aortenklappen.

Bei dem Hund mit eingenähtem Vicrylnetz ist nur wenig Narbengewebe in der Bauchdecke vorhanden, das Vicrylnetz ist vollkommen und ohne Fremdkörperreaktion resorbiert worden.

Die Pankreata der Hunde der Gruppen III und IV, die nicht in die Bewertung eingeschlossen wurden, unterscheiden sich nicht von den Sektionsbefunden der übrigen Tiere dieser Gruppen.

4.7. Histologische Befunde

4.7.1. Gruppe I, PPxR-Lig

Die histologische Auswertung der zwei Tiere, die noch gut erhaltene Pankreata aufweisen, bestätigt den Sektionsbefund: Die Organe zeigen lediglich geringe Faserzubildung in interlobulären Septen und um Gänge herum, und sind ansonsten unverändert.

Bei den übrigen Tieren lassen sich im untersuchten Gewebe noch teilweise gut erhaltene Lobuli mit Zymogengranula in den Acinuszellen nachweisen. Größere Gänge sind mit hochzylindrischem, zum Teil mehrreihigem Epithel ausgekleidet und von einer Fasermanschette umgeben.

Fibrotisches Fasergewebe breitet sich von den Septen her aus und umschließt die Lobuli konzentrisch, wobei einzelne Faserzüge in die Lobuli invadieren und diese auseinanderdrängen. Zum Teil findet sich schon großflächig ausgebreitetes fibrotisches Gewebe, in dem einzelne exokrine und endokrine Zellen verstreut sind.

Inselzellen liegen einzeln oder in Gruppen um Gefäße herum im Fasergewebe. Seltener finden sich intakte Inseln, die kreisrund von Fibrose eingeschlossen sind, wobei jedoch schon Fasersepten in die Insel einstrahlen. Vorherrschend ist das Bild eines einzigen unifornen Inselzelltyps.

4.7.2. Gruppe II, PPxL-E

Bei dieser Gruppe ist in den vorliegenden Präparaten hauptsächlich Fibrose und endokrines Gewebe feststellbar.

Kugelige Restacini sind nur bei einem Hund sichtbar; zum Teil sind die Zellen mit Zymogengranula gefüllt, zum Teil erscheinen sie leer.

Gänge sind nur wenige vorhanden, entweder obliteriert oder mit einer amorphen Masse gefüllt.

Fibrotisches Gewebe macht einen großen Anteil des Bildes aus. In diesem verstreut liegen massenhaft Makrophagen, die durch ihren phagozytierten Inhalt bräunlich gefärbt sind. Dabei kann es sich sowohl um Hämosiderin handeln, entstanden nach Blutungen ins Interstitium infolge rupturierter Gänge, als auch um Ethibloc® bzw.

Abbauprodukte desselben. Auch Granulozyten, Plasmazellen, Rundzellen und Schaumzellen sind zu finden. Bei einem Hund erscheint das gesamte untersuchte Gewebe entzündlich infiltriert.

Inseln liegen in der Hauptsache zerrissen als Zellgruppen oder Einzelzellen vor, aber auch intakt, von kollagenen Fasern umgeben.

Im Überblick ist überwiegend Fibrose und endokrines Gewebe, das in kollagenes Gewebe eingebettet ist, zu sehen.

4.7.3. Gruppe III, PPxR-F

Entsprechend dem Sektionsbefund zeigt sich hier in den untersuchten Präparaten gut erhaltenes exokrines Gewebe. Zum Teil erscheinen die Acini unverändert, zum Teil ist eine Verminderung der Zymogengranula feststellbar; der typische Zellaufbau mit basalem Kern und apikal liegenden Sekretgranula ist aber in jedem Fall erhalten. Manche Acini wirken zusammengedrückt, ohne Lumen. Hier finden sich abgekugelte, basophile blasige Zellen mit großen Kernen, zuweilen zwei in einer Zelle. In einem Fall ist eine Mitose im Stadium der Anaphase, der Anordnung in der Äquatorialebene, sichtbar. Diese Vorgänge werden als Regenerationen der Acinuszellen angesehen. Die abgekugelten Zellen können jedoch ebenso Degenerationsformen darstellen.

Die großen Gänge sind zum Teil von einer breiten Fasermanschette umgeben, in der zahlreiche Querschnitte kleiner Gänge, mit kubischem Epithel ausgekleidet, zu sehen sind. Dabei handelt es sich um Gangproliferationen in Form von Ausstülpungen, die vom Hauptgang ausgehen.

Faserzubildung ist kaum feststellbar, es sei denn in der Wand der Gänge.

Die Inseln liegen zahlreich und bei manchen Präparaten auffallend groß vor und zeigen eine unveränderte Morphologie. Es sind verschiedene Zelltypen erkennbar, und typische weitlumige Kapillaren durchziehen die Insel.

4.7.4. Gruppe IV, PPxL-F

Bei dieser Gruppe lassen sich histologisch die Folgen massiver Gewebeläsionen nachweisen.

Acinusreste sind noch vorhanden, haben aber zum Teil die Zymogengranula verloren.

Die Hauptgänge erscheinen stark dilatiert, bei den zwei Hunden mit bindegewebig verwachsenem Pankreas (s. Sektionsbericht, 4.6.4.) auffallender als bei den übrigen zwei Tieren.

Das Gangepithel ist an manchen Stellen abgelöst, dort finden sich in die Gangwand eingedrungene Makrophagen und Entzündungszellen.

Auch hier treten Gangproliferationen im Bindegewebe in Form kleiner Gänge, mit kubischem Epithel ausgekleidet, auf.

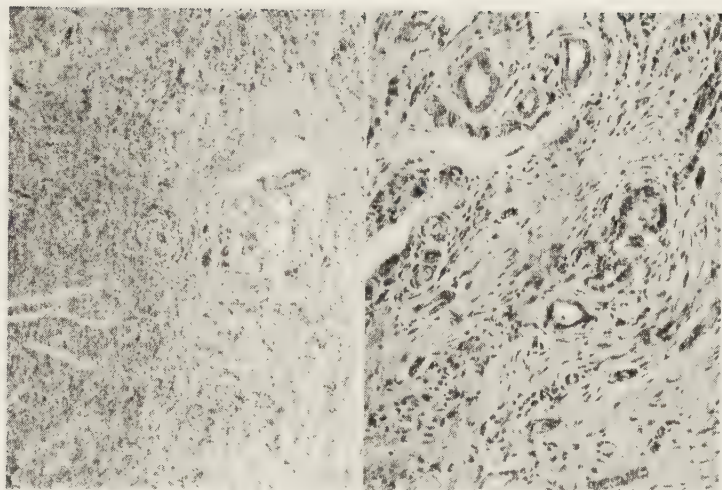
Fibrose ist ausgeprägt vorhanden, im Fasergewebe sind mehrere Nekroseherde mit zellulärer Infiltration, oft in der Nähe von Ganganschnitten, zu sehen.

Im ganzen Präparat verstreut liegen zahlreiche Makrophagen mit bräunlichem Inhalt (=Hämosiderin), insbesondere in der Umgebung der Nekroseherde und der Gangepitheldefekte.

Die Inseln sind teilweise noch als solche erkennbar, von Bindegewebe kreisförmig umschlossen, oder liegen als Einzelzellen oder in Gruppen vor. Oft ist die Unterscheidung von degenerierendem exokrinen Gewebe schwierig.

a

b



Gruppe I, PFxR-Lig.

Abbildung 26 a MG 20x, 3 Monate p.op.

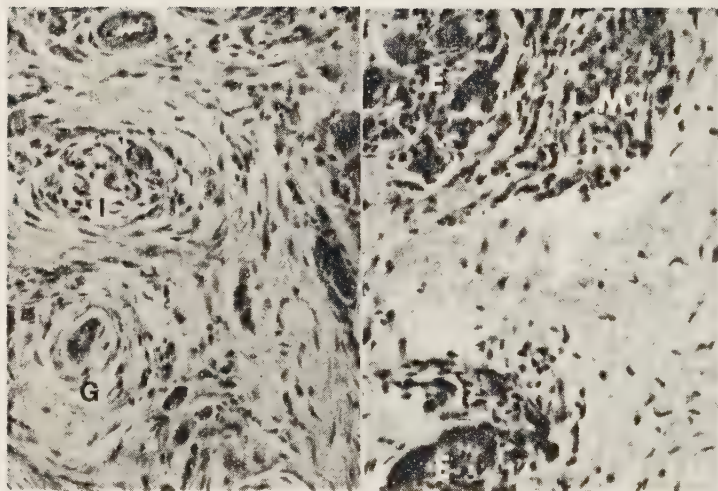
Exokrine Zellreste (rot), im Fasergewebe (grün) verstreut

Abbildung 26 b HE 75x, 3 Monate p.op.

Endokrine und exokrine Zellreste, von fibrotischem Gewebe umschlossen

a

b



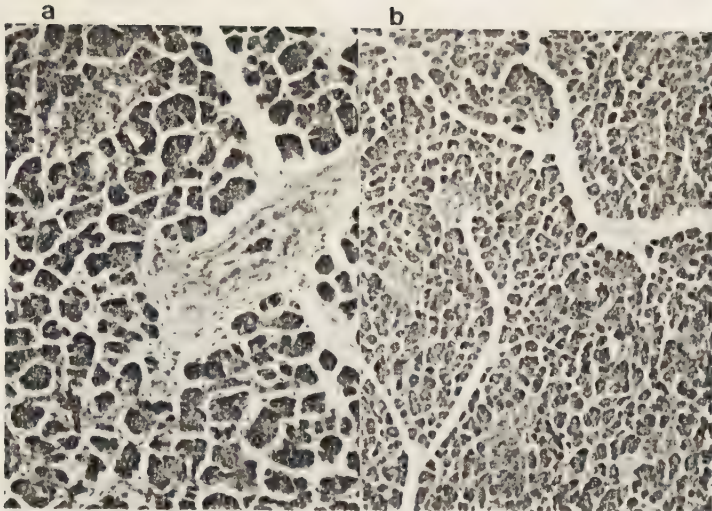
Gruppe II, PPxL-E

Abbildung 27 a HE 75x, 3 Monate p.op.

Obliterierter Gang (G) und Inselrest (I)

Abbildung 27 b HE 75x, 3 Monate p.op.

Makrophagen (M) und exokrines Restgewebe (E)



Gruppe III, PPxR-F

Abbildung 28 a ELWg 50x. intra op.
Mit Fibrinkleber (leuchtend rot) gefüllter Ductus, Insel (►)

Abbildung 28 b MG 20x. 3 Monate p.op.
Intaktes Pankreasgewebe mit zahlreichen Inseln

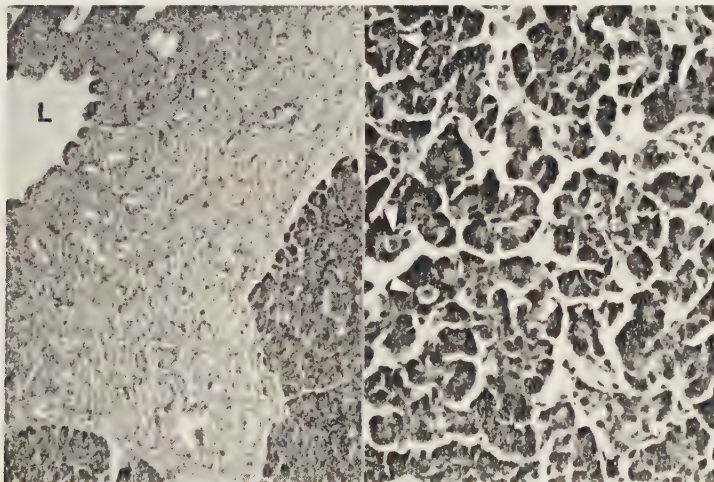
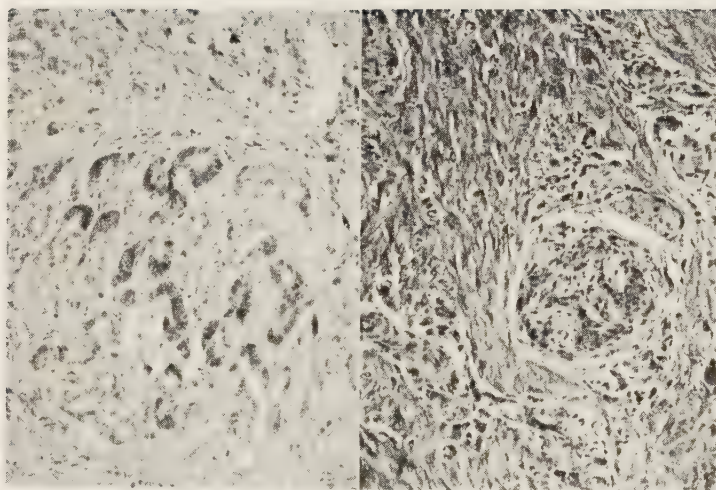


Abbildung 29 a MG 20x. 3 Monate p.op.
Proliferationen der Gangwand (L = Lumen des Hauptganges)

Abbildung 29 b HE 75x 3 Monate p.op.
Abgekugelte Zellen (►), Insel (I)

a

b



Gruppe IV, PPxL-F

Abbildung 30 a MG 50x , 3 Monate p.op.

Acinusreste mit Zymogengranula (rot) im Fasergewebe (grün)

Abbildung 30 b EvG 50x. 3 Monate p.op.

Insel (I), von fibrotischem Gewebe eingeschlossen

5. Diskussion

Aus den vorliegenden Ergebnissen ist gut ersichtlich, daß die Erhaltung der exokrinen Funktion durch Drainagemöglichkeit des Pankreassekrets von Vorteil ist. Sowohl der klinische Verlauf, der verhältnismäßig geringe postoperative Anstieg von Amylase und Lipase als auch die endokrine Funktion zeigen bei Gruppe III (PPxR-F) die besten Resultate.

Daß die exokrine Sekretion nach Auflösen des Fibrinklebers wieder aufgenommen wird, ist durch das histologische Bild belegt, welches ein nahezu unverändertes Organ zeigt, mit nachweisbaren Zymogengranula, den Speichern des Pankreassaftes.

Allerdings geht die Fibrinokklusion nicht vollkommen ohne Schaden für das Pankreas ab: In den Wänden der okkludierten und damit gestauten Pankreasgänge bilden sich reaktive Gangproliferationen, die (auch) als frühe Rekanalisationsversuche angesehen werden können.

Je nach Grad der Überspritzung gehen auch Acini zugrunde; daneben laufen jedoch wieder Regenerationsvorgänge ab. Im Vergleich mit normalen Organen zeigt sich eine geringgradige Verminderung der Zymogengranula.

Ebenso sprechen die gegenüber den anderen Gruppen erhöhten basalen Amylasespiegel nach Abklingen der akuten Entzündungsphase sowie die Gewichtszunahmen der Tiere (durchschnittlich 2.3 kg) für erhaltene exokrine Aktivität.

Largiader et al. (48) und Garvin et al. (23) sehen die exokrine Drainage als pankreatitisverhütenden Faktor bei der Pankreastransplantation an. Die geringen Serumamylase und -lipaseerhöhungen nach Transplantation mit Sekretableitung in den Untersuchungen von Eissfeldt (20) und Escher (21) an Hunden sowie die vergleichsweise hohen Anstiege der Gruppen I, II und IV der vorliegenden Arbeit bestätigen dies.

Positive Effekte erhaltener Drainage auf die endokrine Funktion werden von vielen Autoren festgestellt (u.a. 39,40,50,60,84), während umgekehrt die negative Beeinflussung des Endokrinums durch ausgeschaltete exokrine Sekretion oder vielmehr durch deren Folgeerscheinungen (Fibrose, Zerstörung der Organ- und Inselarchitektur) deutlich wird (2,4,22,31,39).

Verminderte K-Werte sowie nur geringfügig niedrigere oder verzögert erreichte Insulinpeaks gegenüber der

Kontrollgruppe sind eine Folge der Teilpankreatektomie, die die Pankreasmasse um etwa 50 % reduziert. Im Vergleich mit den Ergebnissen von Meier (57), die die alleinige Reduktion von Pankreasgewebe bei erhaltener Drainage bei Hunden untersuchte, sind die K-Werte hier nur geringfügig vermindert oder sogar gleich (Meier: K-Werte 2.92, 2.75, 2.91, Kontrolle: 3.93. Eigene Untersuchungen: 2.80, 2.46, 2.91. Kontrolle: 3.52)

Bei der segmentalen Pankreastransplantation beim Menschen wird meist der linke Anteil verpflanzt (17). Dies ist einerseits durch die spezifische Gefäßversorgung technisch einfacher, andererseits kann ein lebender Blutsverwandter als Spender in Betracht gezogen werden, wodurch die immunologisch bedingten Probleme der Abstoßung verringert werden.

Darüberhinaus befinden sich nach Untersuchungen von Acosta et al. (3) an Hunden im Corpus und L. sinister wesentlich mehr und größere Inseln als im L. dexter. Gingerich und Mitarb. (28) sowie Gersell et al. (27) stellen übereinstimmend einen höheren Insulin- und Glucagongehalt im Corpus und L. sinister gegenüber dem rechten Segment fest.

Die Frage nach der Bevorzugung des rechten oder linken Anteils kann auf der Basis der vorliegenden Untersuchungen und Ergebnisse kaum beantwortet werden. Dafür sind zum einen die angewandten Methoden zu verschieden, um Vergleiche ziehen zu können: der rechte Anteil erfuhr einmal die Ligatur der Ausführungsgänge, in einer Fibrose des Organs resultierend, das andere Mal wurde das Gangsystem mit Fibrinkleber okkludiert, mit anschließender Wiederaufnahme der exkretorischen Sekretion.

Links wurden jeweils Ethibloc® und Fibrinkleber zur Okklusion verwandt. Selbst die beiden fibrinokkludierten Gruppen lassen sich kaum vergleichen, da nach Abbau des Fibrins im L. sinister eine kurzfristige offene Ductusdrainage in die Bauchhöhle folgte und daraufhin die Verklebung des Ganges mit dem Effekt einer progressiven Fibrose. Rechts dagegen sorgte die erhaltene Ductusdrainage in den Darm für eine ungestörte Funktion des Organs.

Die hier in den Belastungstests erzielten K-Werte und Insulinergebnisse lassen in Bezug auf eine Links- oder Rechtspräferenz demnach keine eindeutige Antwort zu.

Dennoch ist es natürlich sinnvoll, bei einer Transplantation so viele Inseln wie möglich zu verpflanzen und dafür den Anteil mit den nachgewiesenermaßen meisten Inseln auszuwählen.

Bei der Wahl der Verschlußmethoden des exokrinen Gangsystems zeigt die Ductusligatur überraschend gute Ergebnisse, was die endokrine Funktion, nach K-Werten beurteilt, betrifft.

Die Insulinausschüttung unter Belastung (Arginin- und Glucosebelastung) nimmt dagegen latent diabetische Form an: verzögert erreichte und gegenüber Kontrolltieren signifikant niedrigere Maximalspiegel bei normalen Basalwerten; langsames Absinken auf den Ausgangswert (92). Eine Glucagonüberreaktion auf Arginin, wie sie beim Diabetes beobachtet wird (88), findet dagegen nicht statt, sondern die Blutzuckerwerte steigen weniger an als bei Kontrolltieren. A- und B-Zellen scheinen daher gleichermaßen geschädigt zu werden.

Klinisch zeichnen sich die Folgen des Speichelödems in einem starken Anstieg des Amylase- und Lipasespiegels im Serum ab.

Die geringe Anzahl der statistisch auswertbaren Tiere ($n = 3$), die fehlende Übereinstimmung von K-Wert und Insulinantwort sowie der histologische Befund erfordern einige Vorbehalte bei der Bewertung der Ergebnisse.

Histologisch läßt sich - auch in der Gruppe der in die Bewertung einbezogenen Tiere - zum Teil noch aktives exokrines Gewebe nachweisen. Ob diese Tatsache darauf zurückzuführen ist, daß vollständiger exokriner Gewebsuntergang erst ab dem 120. Tag nach Ligierung zu erwarten ist (9), (Versuchszeitraum hier: 84 Tage) oder die Folge von Rekanalisationen ist (24), bleibt dahingestellt.

Erhaltene exokrine Tätigkeit aber wirkt sich auch positiv auf die endokrine Funktion aus.

Andererseits scheint der K-Wert als alleiniger Bewertungsmaßstab für die endokrine Kapazität zu ungenau, da er nur indirekte Beurteilung über den Blutzucker zuläßt.

Da die Ductusligatur durch technische Fehlerraten (Übersehen eines zusätzlichen Ausführungsganges, Insuffizienz der Unterbindung), lokale Komplikationen (Pankreatitis bei massivem Speichelödem, Pseudozysten, Fisteln) und Erfolglosigkeit im Einsatz bei der Pankreastransplantation (0 % 12monatige Funktionsrate) ge-

kennzeichnet ist, ist diese Technik heute kaum noch von klinischem Interesse. Darüberhinaus handelt es sich um eine weder für den Patienten noch für das Organ sehr schonende Methode der exokrinen Ausschaltung.

Die Ethibloc®-Gruppe weist eine deutlich verringerte Glucosetoleranz (latenter Diabetes) gegenüber der Kontrollgruppe und der Gruppe III auf.

Klinisch zeigt der postoperative Anstieg der Pankreasenzyme Amylase und Lipase eine mäßig ausgeprägte Pankreatitis, die innerhalb von 14 Tagen vollständig abklingt. Ein Wiedereinsetzen exkretorischer Sekretion nach Abbau des Okklusionsmaterials hat offensichtlich nicht stattgefunden, da Amylase- und Lipasekonzentrationen kontinuierlich sinken und auf subnormalem Niveau verbleiben. Auch zum erwarteten Zeitpunkt der kompletten Rekanalisation (11. Tag) läßt sich keine Erhöhung der Werte feststellen. Diese Beobachtung bestätigt die Untersuchungen verschiedener Autoren (22,24,73,89,90) und läßt Ethibloc® als sicheres Mittel der Sekretausschaltung erscheinen. Aus diesem Grund wirken sich Parenchymzerreißen infolge zu hohen Injektionsdruckes und zu großer Mengen an injiziertem Material nicht unbedingt pankreatitisfördernd aus. Durch den erreichten Sekretionsstop können Gewebeläsionen nicht durch lysosomal aktivierten Pankreassaft vergrößert werden. Autodigestion wird verhindert.

Dennoch deuten die immerhin noch nach drei Monaten Versuchsdauer im histologischen Präparat gefundenen Entzündungszellen auf gewebliche Abwehrreaktionen, gegen das Okklusionsmaterial gerichtet, bzw. nachhaltige Zerstörung von Gewebe hin. Hämosiderin- oder Ethibloc®-gefüllte Makrophagen belegen die mit Blutungen verbundene Rupturierung von Pankreasgängen während der Füllung, oder aber den verzögerten Abbau von Ethibloc® im Interstitium (24).

Durch massive Gewebeschädigung wird die fibrotische Indurierung des Organs gefördert.

Die endokrine Funktion ist hier deutlich eingeschränkt, die K-Werte steigen aber im Verlauf der Zeit stetig an; die Insulinantwort nach 14 Tagen post op. und am Ende des Versuchszeitraumes (3 Monate) ist vergleichbar. Dies spricht eher für eine inflammationsbedingte Schädigung des Pankreas unmittelbar post operationem (32), die zu keiner fortlaufenden Verschlechterung der Funktion führt, als für die Folgen einer progressiven Fibrose.

Allerdings bewirkt die Fibrose nach den Beobachtungen verschiedener Autoren (10.39) eine Minderdurchblutung des Organs, was nicht nur den Abtransport gebildeten Insulins und Glucagons, sondern auch deren Synthese beeinflussen kann (4.70).

Ferner werden durch Lösen von Zellen aus dem "funktionellen Syncytium" (87), hier deutlich als Inselzersplitterung und Zerstreuung einzelner Inselzellen, die interzellulären Kontakte über gap junctions und das parakrine System gestört. Dadurch entfallen sowohl stimulierende Faktoren für die Insulinausschüttung als auch Kontrollvorgänge im negativen Feed-back-Mechanismus.

Fibrinkleber stellt in der Reihe der Okklusionsmaterialien eine neue Methode des Gangverschlusses dar. Dabei sollte jedoch nicht wie bei den anderen beiden angewandten Techniken eine nachhaltige Ausschaltung oder Zerstörung der exokrinen Zellen erzielt werden, sondern eine lediglich temporäre Okklusion. Diese könnte im Falle einer Pankreastransplantation mit Reanastomosierung des Ductus an ein Hohlorgan (insbesondere an den Dünndarm) die Komplikationen während der Zeit der Wundheilung verhindern, die Erhaltung der exkretorischen Funktion aber gewährleisten.

Beim Verschluß des Lobus dexter mit erhaltener natürlicher Verbindung der Ausführungsgänge zum Darm ergeben sich nach Fibrinolyse keinerlei Probleme.

Anders verhält sich die Situation bei der Okklusion des Lobus sinister: auch hier wird nach Abbau des Fibrinklebers die exokrine Tätigkeit wieder aufgenommen; es besteht aber nicht die Möglichkeit der ständigen Sekret-drainage. Der offen in die Bauchhöhle führende Ductus verklebt schnell und verhindert einen weiteren Abfluß des Pankreassaftes.

Parenchymzerreißen infolge Überspritzung haben daher weitaus schwerwiegendere Auswirkungen als bei Ethibloc®-okkludierten Pankreata. Durch den Gewebszerfall freierwerden lysosomale Enzyme können den Pankreassaft aktivieren und so zu tryptischen Komplikationen führen.

Im histologischen Bild zeigen sich auch drei Monate nach Okklusion noch akute entzündliche Vorgänge um Nekroseherde, in der Nahe von rupturierten Gängen, sowie Epithelzerstörung der Gangwand mit zellulärer Infiltration. Die endokrine Funktion verhält sich dementsprechend herabgesetzt. Sie ist gegenüber den Ergebnissen der Ethibloc®-Gruppe nochmals verringert.

Im übrigen gelten für die fibrotischen Veränderungen dieser Gruppe dieselben Aspekte wie für die Ethibloc-Gruppe.

Der Zeitpunkt der Auflösung des Fibrinklebers kann hier nicht eindeutig festgelegt werden.

Einerseits ist der übereinstimmend am 11. Tag erfolgende extreme Anstieg der Lipase bei zwei von vier Hunden ein Zeichen von freier Drainage in die Bauchhöhle: auch zeigt sich eine auffallende Deckung der Laborbefunde mit dem Sektionsbefund: die anderen zwei Tiere, bei denen sich keine Erhöhung der Pankreasenzyme einstellt, weisen bindegewebige Verwachsungen des Pankreas mit der Magenwand auf. Bei diesen konnte also auch nach Abbau des Fibrins kein Sekretablauf in die Bauchhöhle – und da das Peritoneum Amylase und Lipase rasch resorbiert – auch keine Erhöhung der Enzym Spiegel im Serum stattfinden. Andererseits besteht die Frage, ob die anfänglich ebenfalls sehr hohen Konzentrationen der beiden Pankreasenzyme sowie das klinische Bild (Ascites) Ausdruck einer ablaufenden Pankreatitis oder der Folgen schon früh einsetzender Drainage sind.

Die Auffüllung der Pankreasgänge mit Fibrinkleber führt nach den vorliegenden Untersuchungen nicht – wie bei Ascherl et al. (5) beschrieben – zu einer Atrophie des exokrinen Gewebes, sondern erhält dieses nahezu ohne Schädigung. Voraussetzung ist allerdings eine entsprechende Möglichkeit zur Drainage nach Wiedereinsetzen der Sekretion.

Auch sollte eine Überspritzung des Gangsystems unbedingt vermieden werden, obwohl die Folgeerscheinungen bei gewährleisteter Drainage tolerierbar sind. Sinnvoll ist der Einsatz eines Röntgenkontrastmittels (5), um die maximale Füllung des Organs während der Injektion ausmachen zu können.

Der Fibrinkleber erscheint somit geeignet, bei einer Pankreastransplantation mit Sekretableitung in ein Hohlorgan die kritische Einheilungsphase des Ausführungsganges mit temporärem Sekretionsstopp zu überwinden. Untersuchungen mit tatsächlicher Ganganastomosierung stehen allerdings noch aus.

Die positiven Auswirkungen erhaltener exokriner Drainage auf die endokrine Funktion sind nach den vorliegenden Resultaten offensichtlich. Es nimmt aber auch umgekehrt das Endokrinum Einfluß auf die exokrine Aktivität.

Die an sich getrennten Funktionssysteme der exokrinen und endokrinen Zellen sind durch - zum Teil noch unbekannte - Wechselwirkungen verbunden, die eine ungestörte Funktion beider Anteile voraussetzen. So werden bei 60 % der juvenilen Diabetiker sekundär exokrine Dysfunktionen festgestellt, die auch bei experimentell induziertem Diabetes auftreten (70). Weitere Wechselwirkungen sind der Einfluß der F-Zellen, die pankreatisches Polypeptid bilden, auf Darmmotilität, Magen- und Pankreassekretion (28), und das "insulo-acinäre portale System" (14), wobei aus der Insel austretende efferente Kapillaren hohe Konzentrationen von Inselhormonen ins exokrine Gewebe transportieren, bevor sie zur Leber gelangen, und so die exokrine Sekretion beeinflußt werden kann.

Daher ist sowohl die Erhaltung exokriner Funktion als solche, als auch weitgehende Annäherung an physiologische Verhältnisse, beispielsweise durch Ductoenterostomie, bei der Pankreastransplantation anzustreben.

6. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluß verschiedener Okklusionsmethoden des pankreatischen Gangsystems auf Organmorphologie und -funktion bei reduzierter Pankreasmasse untersucht.

Folgende Ergebnissen wurden erzielt:

Fibrinkleber führt zu einer temporären Okklusion des Gangsystems und hinterläßt nach Fibrinolyse ein intaktes Pankreas mit exokriner und endokriner Funktionsfähigkeit. Voraussetzung ist ungestörte Drainagemöglichkeit des Pankreassekrets.

Gruppe III (PPxR-F) zeigt trotz 50 % Reduktion der Pankreasmasse in der endokrinen Funktion, gemessen in K-Wert und Insulinausstoß nach Glucosebelastung, weitgehende Annäherung an die Kontrollgruppe (pankreasgesunde Hunde).

Ausschaltung der exokrinen Funktion durch Ductusligatur führt über ein massives Speichelödem zu chronisch indurierenden fibrotischen Veränderungen der Organarchitektur. Exokrine Restfunktion ist histologisch nachweisbar, es zeigt sich aber eine Auflösung normaler Inselstrukturen. Die endokrine Funktion zeigt bei Belastungstests ein latent diabetisches Verlaufsmuster.

Verschluss des Gangsystems mit dem Okklusionsgel Ethibloc® bewirkt einen sofortigen Sekretionsstop in den Drüsenacini und eine nachhaltige Zerstörung des exokrinen Parenchyms. Dadurch kommt es postoperativ zu einer nur mäßigen Pankreatitis, im Gegensatz zum Verfahren der Ductusligatur.

Degenerierendes exokrine Gewebe wird fortschreitend durch Fasergewebe ersetzt und auch die Langerhans'schen Inseln sind von der Fibrose betroffen.

Auch hier wird bei Belastung ein latent diabetischer Zustand offensichtlich. Die Insulinantwort erfolgt jedoch stärker als in der Ductusligatur-Gruppe.

6. Summary

The Influence of Different Methods of Temporary and Permanent Elimination of Exocrine Function on Pancreas Morphology and Glucose Tolerance in Partially Pancrea-tectomized Dogs

The influence of different techniques for pancreatic ductal occlusion on morphology and function of the pancreas was investigated.

The following results were determined:

Fibrin glue leads to a temporary occlusion of the duct system and leaves the pancreas intact after fibrinolysis, with exocrine and endocrine function. Precondition is an appropriate drainage for pancreatic secretion.

Group III (PPxR-F) shows despite 50 % reduction of pancreas mass an endocrine function nearly corresponding to the control group, evaluated by K-values and insulin response to a glucose load.

Elimination of exocrine function by duct ligation leads to a massive pancreatic edema and following fibrotic changes of the organ. Residual exocrine function is demonstrated in histologic examinations, but there is a disintegration of normal islet structure. Glucose tolerance tests yield latent diabetic curves.

Occlusion of the duct system with Ethibloc® results in an immediate stop of exocrine secretion and an effective destruction of exocrine tissue. Thus a postoperatively occurring pancreatitis remains moderate opposite to duct ligation.

Disappearing exocrine tissue is progressively replaced by fibrous tissue, and also the islets of Langerhans are affected by fibrotic changes.

A latent diabetic state is evident in glucose tolerance tests, but the insulin response is superior to that of the duct ligation group.

7. Literaturverzeichnis

- (1) Abri, O., D. Lorenz, H. Lippert, F. Kühn
Die allogene segmentale heterotope Pankreastreansplantation beim Hund unter Berücksichtigung verschiedener Drainagetechniken
Zbl Chirurgie 110: 821-834 (1985)
- (2) Abri, O., D. Lippert, F. Kühn
Die Pankreasgangokklusion im Vergleich mit intra-peritonealer Sekret Drainage nach Pankreasteilresektion beim Hund
Z exp Chir Transplant künstl Organe 19: 66-82 (1986)
- (3) Acosta, J.M., J.C. Buceta, J.E. Pons, L.E. P. de Figari, O.A.M.R. Galli, E.E. Weinschelbaum, J.C. Soloaga
Distribution and volume of the islets of Langerhans in the canine pancreas
Acta Physiol Latinoamerica 19: 175-180 (1969)
- (4) Ambromovage, A.M., F.W. Pairent, J.M. Howard
Pancreatic exocrine insufficiency:
V. The effects of long-term duct ligation on serum insulin levels and glucose metabolism in the dog
Ann Surg 177: 338-343 (1973)
- (5) Ascherl, R., H. Hirmer, K. Geißdörfer, B. Richling, G. Blümel
Pankreasgangokklusion mit Fibrin
Kongressbericht der 26. Tagung der österreichischen Gesellschaft für Chirurgie und der ihr assoziierten Fachgesellschaften
Hrsg.: F. Helmer, E. Horcher, Wien (1985)
- (6) Banting, F.G., C.H. Best
The internal secretion of the pancreas
J Lab Clin Med 7: 251-266 (1922)
- (7) Baumgartner, D., D.E.R. Sutherland, J.S. Najarian
Studies on segmental pancreas autotransplants in dogs: technique and preservation
Transplant Proc 12, Suppl. 2: 163-171 (1980)
- (8) Bargmann, W.
Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen
Thieme Verlag, Stuttgart (1977)

- (9) Becker,V., J.Schaefer
Die Bedeutung des Speichelödems für die Pankreas-
atrophie nach experimenteller Gangunterbindung
Virchows Arch 330: 243-266 (1957)
- (10) Bewick,M., B.H.R.Miller, F.J.Compton, M.Gonzales-
Carillo, A.Avgoustis, B.Eaton
Canine pancreatic endocrine function after inter-
ruption of pancreatic exocrine drainage
Transplantation 36: 246-251 (1983)
- (11) Blanc-Brunat,N., J.L.Dubernard, P.Touraine, P.Neyra,
P.Dubois, C.Paulin, J.Traeger
Pathology of the pancreas after intraductal Neo-
prene injection in dogs and diabetic patients
treated by pancreatic transplantation
Diabetologia 25: 97-107 (1983)
- (12) Bleyl,U.
Elimination des Fibrins
in: Fibrinklebung, S. 25-37
Hrsg.: J.Scheele
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York-Tokio
(1984)
- (13) Böttger,I., G.Löffler
Die radioimmunologische Bestimmung von Insulin und
Glucagon
in: Diagnostische Verfahren, S.368-396
Hrsg.: W.Rick
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg (1976)
- (14) Bonner-Weir,S., L.Orci
New perspectives on the microvasculature of the
islets of Langerhans in the rat
Diabetes 31: 883-889 (1982)
- (15) Braun,F., J.Holle, W.Knapp, W.Kovac, R.Passl,
H.P.Spängler
Immunologische und histologische Untersuchungen bei
der Gewebeklebung mit heterologem hochkonzentrier-
ten Fibrin
Wk klin Wschr 87: 815-819 (1975)
- (16) Brekke,I., I.Gullesen, S.Refsun, A.Flatmark
Long-term endocrine function of duct-ligated pan-
creas isotransplants in rats
Eur surg Res 12: 167-178 (1980)

- (17) Calne, R.Y.
Pancreas transplantation
Prog Allergy 38: 395-403 (1986)
- (18) Cherrington, A.D., M.Vranic
Effect of arginine on glucose turnover and plasma
free fatty acids in normal dogs
Diabetes 22: 537-543 (1973)
- (19) Dubernard, J.M., J.Traeger, P.Neyra, J.L.Touraine,
N.Blanc, M.Devonec
Long-term effect of Neoprene injection in the
canine pancreatic duct
Transplant Proc 11: 1498-1499 (1979)
- (20) Eissfeldt, U.
Autotransplantation des Pankreas beim Hund:
Einfluß zweier exokriner Drainagetechniken in ein
Hohlorgan auf die Morphologie und die exo- bzw.
endokrine Funktion des Pankreas
Vet. med. Diss. in Vorbereitung
- (21) Escher, A.
Der Einfluß unterschiedlicher Drainagetechniken des
exokrinen Gangsystems auf die Morphologie des Pan-
kreas des Hundes und die systemische Kohlenhydrat-
stoffwechsellaage nach Transplantation bzw. partiell-
er Ektomie
Vet. med Diss. München 1986
- (22) Gäbel, H., N.Wedel, B.Palmertz, J.Säve-Söderberg,
K.Lundholm, H.Brynger
Pancreatic duct occlusion with Ethibloc
An experimental study in juvenile pigs
Horm Met Res 13, Suppl.1: 1-8 (1983)
- (23) Garvin, P.J., J.E.Castaneda, J.E.Codd, R.Pennell,
M.Niehoff
A comparison of ductal management techniques in
an in situ canine pancreas model
Arch Surg 119: 829-832 (1984)
- (24) Gebhardt, C.
Pankreasgangokklusion zur Behandlung der
chronischen Pankreatitis
Eine tierexperimentelle und klinische Studie
Habilitationsschrift, Erlangen (1979)

- (25) Gebhardt,C., M.Stolte, P.O.Schwille, H.Zirngibl,
W.Engelhardt
Experimental studies on pancreatic duct occlusion
with prolamine
Horm Met Res 13, Suppl. 1: 9-11 (1983)
- (26) Gebhardt,C.
Clinical studies on duct occlusion with prolamine
Horm Met Res 13, Suppl. 1: 56-58 (1983)
- (27) Gersell,D.J., R.L.Gingerich, M.H.Greider
Regional distribution and concentration of pancrea-
tic polypeptide in the human and canine
pancreas
Diabetes 28: 11-15 (1979)
- (28) Gingerich,R.L., P.E.Lacy, R.E.Chance, M.G.Johnson
Regional pancreatic concentration and in-vitro
secretion of canine pancreatic polypeptide, insu-
lin, and glucagon
Diabetes 27: 96-101 (1978)
- (29) Goetz,F.C.
Early experiments in human pancreas transplantation
Diabetes 29, Suppl. 1: 1-2 (1980)
- (30) Goldner,J.
A modification of the Masson-trichrom-technique for
routine laboratory purpose
Am J Path 14: 237-243 (1938)
- (31) Gooszen,H., F.Bosman, R. v.Schilfgaarde
The effect of duct obliteration on the histology
and endocrine function of the canine pancreas
Transplantation 38: 13-17 (1984)
- (32) Gooszen,H.G., R.v. Schilfgaarde, F.T.Bosman,
M.Frohlich, M.van der Burg
A comparison between the effect of reduction of
islet mass and duct-obliteration on endocrine
function
Transplant Proc 15: 2196-2197 (1983)
- (33) Grau,H., P.Walther
Grundriß der Histologie und vergleichenden mikros-
kopischen Anatomie der Haussäugetiere
Verlag Paul Parey Berlin-Hamburg (1967)

- (34) Groth,C.G., G.Lundgren, H.Wilczek, G.Klintmalm,
G.Tyden, R.Gunnarsson, J.Östman
Segmental pancreatic transplantation with duct
ligature or enteric diversion: technical aspects
Transplant Proc 16: 724-728 (1984)
- (35) Grundfest-Broniatowski,S., A.Novick
Pancreas transplantation - 1985
Transplant Proc 18: 31-39 (1986)
- (36) Heine,W.D., A.Braun, D.Edinger
Gewebliche Abwehrreaktionen auf das Fibrinklebesy-
stem. Fibrinkleber in Orthopädie und Traumatologie
4. Heidelberger Orthopädie-Symposium
Hrsg.: H.Cotta, A.Braun
Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York (1982)
- (37) Hollender,L.F.
Die Pankreasgangokklusion aus chirurgischer Sicht
Langenbecks Arch Chir 363:147-148 (1985)
- (38) Hollender,L.F., P.Lehnert, M.Wanke
Acute pancreatitis
An interdisciplinary synopsis
Urban&Schwarzenberg Munich-Vienna-Baltimore (1983)
- (39) Idezuki,Y., F.C.Goetz, R.C.Lillehei
Late effect of pancreatic duct ligation on beta
cell function
Am J Surg 117: 33-39 (1969)
- (40) Ingram,N.P., M.S.Nolan, N.J.Lindsey, P.F.Boyle,
S.Beck, D.N.Slater, M.Fox
Advantage of exocrine drainage on long term endo-
crine function in the transplanted rat
pancreas
Transplant Proc 16: 747-748 (1984)
- (41) Kelly,W.D., R.C.Lillehei, F.K.Merkel, Y.Idezuki,
F.C.Goetz
Allotransplantation of the pancreas and duodenum
along with the kidney in diabetic nephropathy
Surgery 61: 827-837 (1967)
- (42) Kolb,E. (Hrsg.)
Lehrbuch der Physiologie der Haustiere
Gustav Fischer Verlag Jena
4. Auflage (1980)

- (43) Kraft, W., U.M.Dürr
Kompendium der klinischen Laboratoriumsdiagnostik
bei Hund, Katze, Pferd
Verlag Schaper, Hannover (1981)
- (44) Kyriakides, G.K., F.Nuttal, J.Miller
Intraperitoneal segmental pancreatic allografts
with unligated ducts in pigs
Transplant Proc 11: 257-259 (1979)
- (45) Ladewig, P., F.Dessau
Ergebnisse mit einer neuen Bindegewebsfärbung
Z Wiss Mikr 55: 211-217 (1938)
- (46) Land, W., R.Landgraf, W.D.Illner, R.Wirsching,
U.Jensen, M.Gokel, L.A.Castro, P.Fornara,
D.Burg, A.Kampik
Improved results in combined segmental pancreatic
and renal transplantation in diabetic patients
under cyclosporine therapy
Transplant Proc 17: 317-324 (1985)
- (47) Landgraf, R., M.M.C.Landgraf-Leurs, D.Burg,
A.Kampik, L.A.Castro, A.Aabendroth, W.D.Illner,
W.Land
Long-term follow-up of segmental pancreas trans-
plantation in Type I Diabetes
Transplant Proc 18: 1118-1124 (1986)
- (48) Largiader, F., J.Hegglin, A.Jakob, H.U.Meili
Erhaltene exokrine Funktion als Voraussetzung für
den Erfolg der Pankreastransplantation
Helv chir Acta 35: 321-326 (1968)
- (49) Little, J.M., C.Lauer, J.Hogg
Pancreatic duct obstruction with an acrylate glue:
A new method for producing pancreatic exocrine
atrophy
Surgery 81: 243-249 (1977)
- (50) Liu, T., D.E.R.Sutherland, J.Heil, M.Dunning,
J.S.Najarian
Beneficial effects of establishing pancreatic duct
drainage into a hollow organ (bladder, jejunum or
stomach) compared to free intraperitoneal drainage
or duct injection
Transplant Proc 17: 366-371 (1985)

- (51) Lundbaek,K.
Intravenous glucose tolerance as a tool of definition
and diagnosis of diabetes mellitus
Br Med J 2: 1597-1513 (1962)
- (52) Madding,G.F., P.A.Kennedy, B.McLaughlin
Obstruction of the pancreatic duct by ligature in
the treatment of pancreatitis
Ann Surg 165: 56-60 (1967)
- (53) Marczell,A.
Fibrinklebung am Pankreas
in: Fibrinklebung S.95-99
Hrsg.: J.Scheele
Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York-Tokio
(1984)
- (54) Martin,S.L., C.C.Capen
The endocrine system
Canine medicine S.1090-1185
Fourth edition,Volume II
Edited by E.J. Catcott
Drawer KK,Santa Barbara,California (1979)
- (55) Matras,H., H.P.Dinges, H.Lassmann, B.Mammoli
Zur nahtlosen interfazikulären Nerventransplantation
im Tierexperiment
Wr med Wschr 37: 517-523 (1972)
- (56) McMaster,P., A.Procyshin, R.Y.Calne, R.Valdes,
K.Rolles, D.Smith
Prolongation of canine pancreatic allograft survival
with cyclosporin
Br Med J 280: 444-445 (1980)
- (57) Meier,K.
Pankreasfunktion und -morphologie bei partiell
pankreatektomierten Hunde unter Berücksichtigung
verschiedener exokriner Drainagetechniken:
Sekretableitung ins Duodenum, in den Magen oder
frei in die Bauchhöhle
Vet. med. Diss. München 1986
- (58) Modlin,J.M., F.C.Lane, D.Albert, A.Sank, R.Crochelt,
M.Beyer, B.Jaffe
Failure of pancreatic polypeptide release by pancreatic
transplants
Surg Forum 31: 209-210 (1980)

- (59) Moorhouse, J.A., G.R.Grahame, N.J.Rosen
Relationship between glucose tolerance and the
fasting blood glucose level in healthy and
diabetic subjects
J Clin Endocrinol 5: 342-353 (1965)
- (60) Nghiem, D.D., R.H.Pitzen, R.J.Corry
Evaluation of techniques of controlling exocrine
drainage after segmental pancreatectomy in dogs
Arch Surg 120: 1132-1137 (1985)
- (61) Nickel, R., A.Schummer, E.Seiferle
Lehrbuch der Anatomie der Haussäugetiere
Band II Eingeweide
4. Auflage
Verlag Paul Parey, Berlin und Hamburg, 1979
- (62) Nielsen, S.W., E.J.Bishop
The duct system of the canine pancreas
Am J Vet Res 50: 266-271 (1954)
- (63) Pawlow, S.
Folgen der Unterbindung des Pankreasgangs beim
Kaninchen
Arch Ges Physiol 16: 123-133 (1878)
- (64) Pesch, H.J., J.Scheele
Lokaler Fibrinkleberabbau im Tierexperiment
Histomorphologische Untersuchungen
in: Fibrinklebung S. 38-44
Hrsg.: J. Scheele
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York-Tokio
(1984)
- (65) Pfeiffer, E.F.
Zukunftsaspekte der Diabetologie
Internist 22: 229-241 (1981)
- (66) Polonsky, K., J.Jaspan, D.Emmanuel, K.Holmes,
A.R.Moossa
Differences in the hepatic and renal extraction of
insulin and glucagon in the dog: evidence for
saturability of insulin metabolism
Acta Endocrinol 102: 420-427 (1983)
- (67) Rhodin, J.A.G.
Histology, a text and atlas
Oxford University Press, New York-London-Toronto
(1974)

- (68) Rhoades, J.D.
Diseases of the pancreas
in: Canine medicine S. 405-416
Fourth edition. Volume I
Edited by E.J. Catcott
Drawer KK. Santa Barbara, California (1979)
- (69) Romeis, B.
Mikroskopische Technik
Oldenbourg Verlag, München-Wien (1968)
- (70) Satake, K., M.A. Hardy, M.J. Nagorsky, M. Wolff,
K. Reemtsma, R. Nowygrod
Long-term function of duct-ligated and free-duct
whole pancreas transplants
J Surg Res 35: 238-292 (1983)
- (71) Scheele, J.
Fibrinklebung am Pankreas
in: Fibrinkleber in Orthopädie und Traumatologie
S. 238-242
4. Heidelberger Orthopädie-Symposium
Hrsg.: H. Cotta, A. Braun
Georg Thieme Verlag Stuttgart-New York (1982)
- (72) Scheunert, A., A. Trautmann
Lehrbuch der Veterinär-Physiologie
Verlag Paul Parey Berlin-Hamburg (1976)
- (73) Schneider, M.U., G. Lux, C. Gebhardt, R. Meister,
J. Pichl, G. Heptner, H. Knorr, T. Rödle,
S. Domschke, W. Domschke
Therapeutische Pankreasokklusion bei chronischer
Pankreatitis: klinische, exokrine und endokrine
Konsequenzen bei 12monatiger Nachbeobachtung
Langenbecks Arch Chir 363: 149-163 (1985)
- (74) Schöffling, K.
Klassifikation, Ätiologie, Pathogenese, Epidemiolo-
gie, Verlauf und Prognose
in: Diabetologie in Klinik und Praxis S. 53-65
Hrsg.: H. Mehnert, K. Schöffling
2. Auflage
Georg Thieme Verlag Stuttgart-New York (1984)
- (75) Schwering, H., R.E. Zimmermann, G. Wittrin, B. Kessler
Theoretische und klinische Aspekte der Fibrinver-
netzung in der postoperativen Phase
Chirurg 52: 41-45 (1981)

- (76) Schwille, P.O., W. Engelhardt, H. Volkholz, C. Gebhardt, H. Zirngibl, M. Stolte
Influence of pancreatic duct occlusion on islet hormones in peripheral and portal plasma and in the pancreas of the mini-pig
Eur surg Res 17: 17-24 (1985)
- (77) Spängler, H.P.
Gewebekebung und lokale Blutstillung mit Fibrinogen, Thrombin und Blutgerinnungsfaktor XIII
Wr klin Wschr 49 Suppl.88: 1-18 (1976)
- (78) Steiner, E., R. Landgraf, W. Land, P. Gruner, H. Schneeberger, M. Stangl, W. Steiner, H. Arnholdt
Somatostatin: Progress in segmental pancreas transplantation? An experimental study of canine duct-occluded grafts
Transplant Proc 16: 760-761 (1984)
- (79) Stemberger, A., G. Blümel
Fibrinogen-fibrin conversion and inhibition of fibrinolysis
Thorac cardiovasc surgeon 30: 209-214 (1982)
- (80) Steuer, I.
Immunhistologische Untersuchungen zur Funktionsfähigkeit der endokrinen Pankreaszellen im Vergleich zu Insulin- und Glucagonwerten im Plasma
Vet. med. Diss. in Vorbereitung
- (81) Sutherland, D.E.R.
Pancreas and islet transplantation
I Experimental studies
Diabetologia 20: 161-185 (1981)
- (82) Sutherland, D.E.R., K. Moudry
Pancreas transplant registry report
Transplant Proc 18: 1739-1746 (1986)
- (83) Tarlov, J.M., B. Benjamin
Plasma clot and Söltz suture of nerves
Surg Gyn Obstetr 76: 366-374 (1943)
- (84) Toledo-Pereyra, L.H., J. Castellanos
Role of pancreatic duct ligation for segmental pancreas autotransplantation
Transplantation 28: 469-475 (1979)

- (85) Tscheliessnigg, K.H., W.Hermann, D.Dacar, W.Stenzl, G.Höllerl
Fibrinklebung: eine Übersicht über Entwicklung, Technik und derzeitigen Stand
in: Anwendung des Fibrinklebers in operativen Fächern Symposium Graz 1981
Hrsg.: L.Kronberger
- (86) Unger, R., L.Orci
Possible roles of the pancreatic D-cell in the normal and diabetic states
Diabetes 26: 241-244 (1977)
- (87) Unger, R., L.Orci
Glucagon and the A-cell
Physiology and pathophysiology
(first of two parts)
N Engl J Med 304: 1518-1524 (1981)
- (88) Unger, R., L.Orci
Glucagon and the A-cell
Physiology and pathophysiology
(second of two parts)
N Engl J Med 304: 1575-1580 (1981)
- (89) Wayand, W., M.Pattermann, M.Umlauf
Transplantation of Ethibloc-occluded pancreas in pigs
Transplant Proc 12, Suppl.2: 135-137 (1980)
- (90) Wayand, W.
Okklusion des Ductus Wirsungianus- eine tierexperimentelle Studie zur operativen Ausschaltung der exokrinen Pankreassekretion
Acta chir Austr 13, Suppl 40: 3-27 (1981)
- (91) White, D.C., D.E.R.Sutherland, J.S.Najarian
Endocrine function and histology of the canine pancreas after exocrine ablation by ductal injection of silicone rubber adhesive
J Surg Res 31: 371-374 (1981)
- (92) Zanesco, S., U.Freudiger
Der intravenöse Glucosetoleranztest und Insulin-Antwort bei Hunden
1.Mitteilung: Gesunde Hunde mit chronischer exokriner Pankreasinsuffizienz (CPI)
Kleintierpraxis 30: 335-353 (1985)

- (93) Zanesco.S., U.Freudiger
Der intravenöse Glucosetoleranztest und die Insulin-Antwort bei Hunden
2.Mitteilung: Hunde mit Diabetes mellitus
Kleintierpraxis 31: 51-58 (1986)

8. Abkürzungstabelle

A	Arteria
ABT	Argininbelastungstest
ALT	Alanin-Aminotransferase
AP	Alkalische Phosphatase
AST	Aspartat-Aminotransferase
D	Ductus
dl	Deziliter
E	Einheit
ELWg	Elastica-Ladewig-Färbung
EvG	Elastica-van-Gieson-Färbung
GTf	Glucosetoleranztest
HE	Hämalaun-Eosin-Färbung
KIE	Kallikrein-Inhibitor-Einheit
L	Lobus
MG	Masson-Goldner-Färbung
mg	Milligramm
min.	Minuten
μ U	Mikro Unit
N	Normalwert
NIH	National Institute of Health
NW	Nachwert
OP	Operation
pg	Picogramm
p.op.	post operationem
p	Signifikanz
PPxL-E	Partielle Pankreatektomie, linker Anteil in situ, Okklusion mit Ethibloc
PPxL-F	Partielle Pankreatektomie, linker Anteil in situ, Okklusion mit Fibrinkleber
PPxR-F	Partielle Pankreatektomie, rechter Anteil in situ, Okklusion mit Fibrinkleber
PPxR-Lig	Partielle Pankreatektomie, rechter Anteil in situ, Ligatur der Ausführungsgänge
SD	Standardabweichung
SEM	Standardfehler
t	Zeit
U	Unit
V	Vena
VW	Vorwert
x	arithmetisches Mittel, Mittelwert

Ich danke Herrn Professor Dr. E. Dahme, Vorstand des Instituts für Allgemeine Pathologie und Neuropathologie, daß er die Verantwortung für diese Dissertation übernommen hat, und für seine freundliche Unterstützung und wissenschaftliche Beratung.

Herrn Prof. Dr. G. Blümel bin ich für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes und der Labormittel zu Dank verpflichtet.

Ganz herzlich möchte ich mich bei Herrn Priv. Doz. Dr. Dr. habil. W. Erhardt für die Überlassung des Themas, seine fachkundige und tatkräftige Unterstützung, und die jederzeit gewährte freundliche Beratung bei der Durchführung dieser Arbeit bedanken.

Herrn Dr. G. Florack danke ich für die Anregung des Themas und die Durchführung der Operationen.

Mein Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. W. Forth, Vorstand des Instituts für Pharmakologie der Universität München, und seinem Mitarbeiter Dr. E. Richter, die den Arbeitsplatz und Tierställe zur Verfügung stellten.

Prof. Dr. Bottermann und seinen Mitarbeiterinnen Frau Ermler und Frau Kiessling möchte ich meinen herzlichen Dank für die Insulin- und Glucagon-Bestimmung aussprechen.

Bei Frau Dr. K. Geißdörfer möchte ich mich für die freundliche und geduldige fachliche Beratung bei der histologischen Auswertung bedanken.

Herrn Dr. R. Ascherl und Dr. A. Stemberger danke ich für die Bereitstellung des Fibrinklebers und ihre fachliche Beratung.

Den Damen und Herren des Tierbereichs des Instituts für experimentelle Chirurgie, insbesondere Frau Pauli, gilt mein besonderer Dank für die sorgfältige Betreuung der Hunde.

Herrn H. Mehnert möchte ich herzlich für die statistischen Berechnungen und die Erstellung der Graphiken danken.

Schließlich möchte ich mich bei meiner Kollegin Ulrike Eissfeldt ganz herzlich für die gute Zusammenarbeit und die stets hilfsbereite Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit bedanken.

Lebenslauf

Name: Verena Maria Gertrud Daas

Geburtsdatum: 13. August 1960

Geburtsort: Bonn

Eltern: Josefine Daas, geb. Andresen
Wilhelm Daas

Schulbildung: 1966-1970 Grundschule in Bonn-Oberkassel
1970-1979 Liebfrauenschule Bonn,
erzbischöfliches Gymnasium für Mädchen

Berufsausbildung: 1979-1985 Studium der Veterinär-
medizin an der Justus-
Liebig-Universität
Gießen
Juli 1985 Abschluß der Tierärztlichen
Prüfung
September
1985 Approbation

